UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 36

Essais préliminaires du Calcium 47 en Pathologie osseuse

Travail du Laboratoire des Isotopes (Professeur BRU)
du Centre Régional Anti-Cancéreux (Professeur MARQUÈS)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mai 1963

PAR

Jacques ANDRÉ

MEMBRES DU JURY..

MM. RUFFIÉ (R.), *Président.*
BRU (A.)
FICAT (P.)
RASCOL (A.)
BESSOU (P.) } *Assesseurs*
ARLET (J.), *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE
1963

ANDRÉ (Jacques).

Essais préliminaires du Calcium 47 en pathologie osseuse.

Toulouse, 1963, Impr. Toulousaine, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1963, n° 36.

ANDRÉ (Jacques).

Essais préliminaires du Calcium 47 en pathologie osseuse.

Toulouse, 1963, Imp. Toulousaine, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1963, n° 36.

ANDRÉ (Jacques).

Essais préliminaires du Calcium 47 en pathologie osseuse.

Toulouse, 1963, Imp. Toulousaine, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1963, n° 36.

ANDRÉ (Jacques).

Essais préliminaires du Calcium 47 en pathologie osseuse.

Toulouse, 1963, Impr. Toulousaine, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1963, n° 36.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0078

ESSAIS PRÉLIMINAIRES
du Calcium 47
EN PATHOLOGIE OSSEUSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. Lazorthes.
1er ASSESSEUR . . . . . Blanc.
2e ASSESSEUR. . . . . Sorel.
DOYENS HONORAIRES. . . . . Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Nanta, Ducuing, Tapie, Delas, Riser.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.	MM.	Mériel, Gadrat.
Clinique médicale.		
Clinique chirurgicale et Gynécologie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des Maladies des voies urinaires		Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique médicale de la Première enfance.		Bardier.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		Géraud.
Clinique obstétricale.		Guilhem (P.).
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat (H.).
Clinique ophtalmologique		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale		Calvet.
Rhumatologie.		Ruffié (R.).
Clinique traumatologique des membres.		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale		Pontonnier.
Anatomie.		Lazorthes.
Anatomie appliquée.		Poulhès.
Anatomie pathologique		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale.		Andrieu.
Chimie biologique		Valdiguié (P.).
Electro-Radiologie.		Marquès.
Embryologie		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale		Bounhoure.
Parasitologie		Bouisset.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.		Sendrail.
Physico-Chimie		Auvergnat.
Physiologie		Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		Baisset.
Physique biologique et médicale.		Bagnard.
Propédeutique médicale.		Laporte (J.).
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée..	MM.	Coulouma.
Bactériologie.	Mme	Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale.	MM.	Douste-Blazy.
Histologie et Embryologie. . . .		Pianel.
Ophtalmologie.		Déodati.
Parasitologie.		Ruffié (J.).
Physiologie		Montastruc.
Physique médicale.		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM.	Bastide.
Anatomie pathologique.		Bouissou.
Anesthésiologie		Lareng.
Carcinologie.		Estrade.
Chirurgie générale.		Gédéon.
Electro-Radiologie.		Pons.
Hématologie.		Ducos.
Histologie et Embryologie. . . .		Guilhem (A.).
Médecine générale.		Monnier.
Oto-Rhino-Laryngologie.		Claux.
Pathologie expérimentale. . . .		Gleizes.
Physiologie.		Bessou.
Physique médicale.		Commanay.

AGREGES

Médecine générale.	MM.	Ribaut.
—		Calazel.
—		Rascol.
—		Le Tallec.
—		Ribet.
Chirurgie générale.		Enjalbert.
—		Ficat.
—		Pasquié.
—		Souquet.
—		Sarrazin.
—		Gaubert.
Dermatologie - Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie.		Denard.
Médecine légale.		Grèzes-Rueff.
Neurochirurgie.		Espagno (J.).
Neurologie et Psychiatrie. . . .		Gayral.
Obstétrique		Espagno (Guy).
Ophtalmologie.		Bec.
Pneumo-Phtisiologie.		Delaude.

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Pathologie chirurgicale		Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie.	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique.		Blanc.
Matière médicale.		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie		Caujolle.
Pharmacie galénique		Stanislas.
Zoologie.		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles . . . . . Mme Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques		Pitet.
Toxicologie.		Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.	MM.	Roche.
Secrétaire.		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 36

Essais préliminaires du Calcium 47 en Pathologie osseuse

Travail du Laboratoire des Isotopes (Professeur BRU)
du Centre Régional Anti-Cancéreux (Professeur MARQUÈS)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mai 1963

PAR

Jacques ANDRÉ

MEMBRES DU JURY..

MM. RUFFIÉ (R.), *Président.*
BRU (A.)
FICAT (P.)
RASCOL (A.)
BESSOU (P.)
Assesseurs
ARLET (J.), *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE
1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

À MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX
ET, PARMI EUX

A Monsieur le Professeur L. BUGNARD
Professeur de Physique Médicale à la Faculté
Directeur de l'Institut National d'Hygiène
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Vous nous avez toujours manifesté votre amitié. Nous vous dédions ce travail, reflet de notre gratitude et de notre attachement.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. RUFFIÉ

Professeur de Clinique Rhumatologique à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait le très grand honneur de nous accepter parmi vos élèves et nous avons eu le privilège de recevoir votre remarquable enseignement.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un bienveillant accueil et nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance et notre fidèle attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BRU
Professeur à la Faculté

Vous nous avez guidé avec une constante sollicitude et les marques de votre confiance ont été pour nous les meilleurs encouragements. Que ce travail, qui est le vôtre, soit le faible témoignage de notre très sincère et respectueuse amitié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FICAT
Professeur agrégé de Chirurgie
Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger à notre thèse. A maintes reprises, vous nous avez montré l'intérêt que vous nous portiez. Nous vous remercions et nous vous assurons de toute notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RASCOL
Professeur agrégé à la Faculté

Vous avez dirigé nos premiers pas médicaux en nous préparant à l'externat. Ainsi, nous avons pu apprécier vos qualités d'enseignant. Nous avons la joie de vous dire ici notre très fidèle gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BESSOU
Maître de conférences agrégé de Physiologie

A qui nous tenons à adresser nos remerciements amicaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. ARLET
Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez tout appris. Au cours des années que nous avons passées auprès de vous, nous avons pu apprécier les qualités de votre esprit et de votre cœur. Plus que tout, l'amitié que vous nous avez manifestée nous est précieuse. Soyez assuré de notre indéfectible attachement.

Au Docteur J. FORESTIER
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Ancien président de la Ligue Française
contre le Rhumatisme
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu le très grand privilège de recevoir votre remarquable enseignement. Nous sommes heureux de pouvoir vous exprimer en cette occasion toute notre gratitude.

Au Docteur Charles L. SHORT
Physician at the M.G.H. (Boston)
Instructor in Medicine Harvard Medical School
Past-president of the American Rheumatism Association

Au cours de notre séjour aux U.S.A., vous nous avez reçu avec beaucoup de simplicité. Vous nous avez montré que l'on peut allier aux données de la clinique traditionnelle les données de la recherche la plus moderne.

Au Docteur A. FOURNIÉ
Médecin assistant des Hôpitaux

Vous avez toujours su nous faire profiter de votre enseignement clinique précis. Votre amitié nous est précieuse. Je vous assure de ma fidélité qui ne se démentira pas.

A mes Maîtres du B. C. Hospt. Mass. (U.S.A.)

Pour le sens qu'ils ont su donner à mon séjour parmi eux.

PLAN GÉNÉRAL

Introduction.

CHAPITRE PREMIER

Données techniques concernant le Ca 47.

CHAPITRE II

Ca 47 *et absorption intestinale.*

CHAPITRE III

Ca 47 *et lésions osseuses localisées.*

Conclusions.

Bibliographie.

INTRODUCTION

Le tissu osseux a été considéré pendant longtemps comme un organe d'activité métabolique médiocre. Le rôle de soutien qui est le sien, sa solidité même étaient autant d'arguments qui venaient accréditer cette théorie. D'ailleurs, la remarquable fixité du taux du calcium dans le sang ne pouvait que confirmer cette stabilité. Ce n'est que plus tard, lorsque le dosage de la calciurie devint chose courante, que l'on s'aperçut des variations importantes de l'excrétion calcique dans l'urine et des conséquences qui pouvaient en découler. La pratique des bilans complets, mise en honneur par ALBRIGHT il y a vingt ans, devait attirer l'attention des chercheurs sur la complexité du métabolisme phospho-calcique.

Que sait-on aujourd'hui de manière précise sur le cycle du calcium dans l'organisme ?

— La quantité de calcium ingéré quotidiennement dans l'alimentation varie entre 600 mg et 1 gramme.

— Une fraction doit être absorbée, mais l'assimilation est sous la dépendance de trois facteurs :

1° *Facteur gastrique :* l'acidité chlorhydrique, en ionisant les protéinates de calcium, rend possible l'action de la pepsine et de la présure.

2° *Facteur intestinal :* il est double :

— à l'étage duodénal, la muqueuse absorbe directement l'ion calcique libre ou lié à l'acide citrique : c'est un processus actif ;

— à la partie basse du jéjunum, il subit un transfert passif au travers de la muqueuse ; c'est à cet étage que le calciférol facilite l'absorption.

3° Le rôle des glandes annexes du tube digestif n'est pas négligeable :

— Le pancréas, par sa sécrétion de trypsinogène et de lipase, termine la désintégration des protéines et des acides gras.

— Le foie, par l'intermédiaire de la bile, émulsionne les graisses, empêchant la formation de savons de calcium inassimilables.

— Le calcium absorbé passe dans le torrent circulatoire et vient se fixer en grande partie sur l'os. A ce processus d'acrétion, correspond un mécanisme de résorption qui lui est contemporain et qui traduit de façon spectaculaire l'activité métabolique du squelette.

— Terme ultime du cycle, l'excrétion est assurée par la voie rénale et intestinale :

Au niveau du rein, la filtration glomérulaire concerne uniquement le calcium plasmatique, ultrafiltrable, qui représente environ 60 à 70 pour 100

du calcium sanguin. Ainsi la quantité qui se présente à la résorption tubulaire serait de l'ordre de 9 à 12 grammes par vingt-quatre heures. Ceci donne une idée de la puissance du dispositif qui permet d'assurer le transport de la quasi-totalité du calcium présent dans l'urine primitive.

Du mécanisme présidant à l'excrétion du calcium au niveau de l'intestin, on sait très peu de choses, si ce n'est qu'il existe une véritable homéostasie entre les deux systèmes d'élimination.

De l'ensemble de ces phénomènes, on ne pouvait avoir jusqu'à aujourd'hui qu'une vue très fragmentaire. Seuls les dosages biochimiques permettaient de connaître les principales issues de ce cycle, encore que la détermination du calcium dans les selles ne soit pas encore entrée dans la pratique courante. De ce fait, de nombreux problèmes restaient insolubles. La possibilité d'utiliser un produit radioactif suivant exactement le devenir du calcium devait permettre d'aborder certains aspects particuliers de ce métabolisme. Nous avons eu le bonheur de pouvoir utiliser, dans le cadre du laboratoire des isotopes du Centre Anticancéreux et sous la direction du Professeur Bru, les premiers envois de Calcium 47 en provenance d'Amersham (Grande-Bretagne). Nous nous sommes, dès lors, appliqués à pousser notre expérimentation dans deux voies :

— La première, purement métabolique, consistait à essayer, par diverses méthodes, d'apprécier la fraction de calcium absorbée et la fraction excrétée au niveau de l'intestin.

— La deuxième concernait la morphologie même du squelette et a tenté de préciser la fixation du produit radioactif sur l'os sain et dans différents états pathologiques.

C'est le résultat de ces investigations que nous rapportons dans ce travail.

CHAPITRE PREMIER

DONNÉES TECHNIQUES CONCERNANT LE CALCIUM 47

Le Calcium 47, mis récemment à la disposition des chercheurs et des cliniciens, représente l'isotope de choix utilisable dans l'étude des os. Pour cela, il faut que cet isotope réponde à plusieurs conditions :

— La première est, bien entendu, l'absence de toxicité, tant sur le plan chimique (pH, concentration, impureté), que sur le plan physique (importance de la période).

— Il faut qu'il soit le plus exactement possible sélectif pour le tissu que l'on veut explorer.

— Il faut enfin qu'il puisse être repéré *in vivo* par des mesures externes, c'est-à-dire qu'il émette un rayonnement γ.

Plusieurs traceurs ont déjà été proposés et employés :

— Les sels de gallium, en particulier le Gallium 67, d'une période de soixante-dix-huit heures, ont l'inconvénient de ne pas présenter le même

métabolisme que le calcium malgré sa fixation préférentielle sur l'os.

— La même critique ne peut être adressée au Strontium 85 dont le comportement osseux semble exactement superposable à celui du calcium. Sa période de soixante-cinq jours est évidemment importante et tend à limiter son emploi à la cancérologie. De plus, dans les études métaboliques concernant l'absorption, le comportement du Strontium 85 n'est pas le même, et l'erreur introduite, même minime, peut être fatale dans l'établissement des bilans.

— Quant au Calcium 45, il est plus particulièrement employé dans les études métaboliques. Le rayonnement β, d'énergie faible, qu'il émet, permet de réaliser facilement des autoradiographies, mais le rend bien entendu impropre aux applications diagnostiques de localisation.

Pour toutes ces raisons, le Calcium 47 apparaît bien comme l'isotope de choix pour l'étude de la physiopathologie osseuse.

Le Calcium 47 est un isotope radioactif du calcium avec une courte période de quarante-sept jours. Il émet des rayons γ de haute énergie (1,31 meV), ainsi que des rayons β et d'autres rayons γ d'énergie différente. Ces caractéristiques physiques le rendent particulièrement adapté aux études cliniques, étant donné que sa courte période permet la répétition de son emploi sans aucun risque et que l'émission de rayons γ d'énergie suffisante permet de le détecter par comptage externe, non seulement dans l'urine, les fèces et le sang, mais même au niveau des os.

Isolé pour la première fois au laboratoire d'Oak Ridge en 1955, le Calcium 47 peut être préparé par différentes réactions utilisant le bombardement avec des protons, des neutrons et des deutérons. La première méthode de production consistait à bombarder par des neutrons une cible enrichie en Calcium 48. Cette réaction, qui a l'avantage de donner une très haute activité spécifique, en même temps qu'une contamination très modeste, est encore peu employée. On lui préfère la méthode d'enrichissement du Ca 46 à la pile ; de cette manière, le Cal 47 s'obtient à la suite de la capture d'un neutron par le Ca 46 (réaction n. γ). Celui-ci est un isotope naturel du Calcium 45, mais fort rare puisqu'il n'est présent que dans la proportion de 3.10^{-3} à 1 pour 100. Par conséquent, le carbonate de calcium initial doit être enrichi en Calcium 46 que l'on isole par séparation électromagnétique à partir du Calcium 45. La solution finale, d'usage médical, est une solution saline adaptée à l'injection intraveineuse dont l'activité est comprise entre 30 et 50 microcuries pour un volume total de 1 à 3 centimètres cubes.

Le Calcium 47 décroît en émettant des rayons γ d'une énergie de 1,31 meV pour 77 pour 100, et de 0.82 et 0,49 meV. Il aboutit au Scandium 47, lui-même émetteur de rayons γ de 0,60 meV, le stade terminal étant le Titanium 47. L'intérêt pratique du Calcium 47 réside dans l'émission de rayons γ de 1,31 Mev.

Les difficultés de l'emploi du Calcium 47 proviennent de l'existence des produits de contamination : le Scandium 47 terminal, mais surtout le Calcium 45, éléments différents entre eux par les énergies de leur émission γ, par leurs pério-

des physiques, ainsi que par leurs métabolismes. Pour des malades ayant des possibilités de vie normale (malades ne présentant pas une affection incurable), le N.C.R.P. (*National Committee on Radiation Protection*, U.S.A.) indique les concentrations maximales admissibles dans le cas de l'absorption orale et pour l'accumulation maximale en treize semaines pour une irradiation continue permanente.

	Os	*Tube digestif*	*Période physique*
	—	—	—
Ca 45	18 µc	800 µc	164 jours
Ca 47	100 µc	160 µc	4-7 jours
Sc 47	120.10^6 µc	180 µc	3-43 jours

Dans le cas du Scandium 47, le tube digestif représente l'organe critique. Si l'on se rapporte au tableau du N.C.R.P., la dose unique permise serait de 100 microcuries de Calcium 47 pur ; mais si ce Calcium 47 est accompagné de 18 microcuries de Calcium 45, la dose au niveau de l'os sera doublée. Ainsi 1 microcurie de Calcium 45 est équivalent à 100/18 = 5,5 microcuries de Calcium 47. Si V est la valeur de contamination du Calcium 47 par le Calcium 45 dans la préparation, le maximum de la dose permise devient :

$$A = \frac{100}{1 + 5{,}5\ V}$$

où A représente le maximum de la dose permise. On admet que V représente une valeur de 0,02 à 0,33 microcuries de Calcium 45 par microcuries de Calcium 47 à la fin de l'irradiation. Mais l'isotope nous arrive plusieurs jours après sa fabrica-

tion (deux à trois), et il faut tenir compte de ce décalage dans le calcul. En fait, la dose habituelle de 20 microcuries que nous employons nous laisse une marge de sécurité suffisante. Bien que dépassant le cadre de cette étude, certains auteurs se sont intéressés aux isotopes du calcium dans un but thérapeutique. Pour cela, ils ont calculé l'activité nécessaire pour que l'os pathologique absorbe l'énergie de 2 000 rads en considérant que l'os malade concentre les isotopes cinq fois plus que ne le fait l'os sain. Ces calculs indiquent les activités nécessaires suivantes dans le cas de l'ingestion orale ou intraveineuse :

	Ca 45	Ca 47
Dose totale (rad) :		
os malade.	2 000	2 000
os sain	400	430
Millicuries.	5,5	27,5

La concentration très élective du Calcium 47 au niveau des lésions malignes n'est pas sans intérêt et laisse présager des applications thérapeutiques intéressantes.

Quant à nous, nous avons limité notre expérimentation à l'étude de la fixation de cet isotope qui, en raison des caractéristiques que nous venons de détailler, semble particulièrement adapté à cette technique.

Chapitre II

CALCIUM 47 ET ABSORPTION INTESTINALE

Bien que les mécanismes complexes du métabolisme calcique s'éclairent peu à peu, un certain nombre d'incertitudes persistent. L'une d'elles, et non des moindres, concerne l'*absorption intestinale.*

Il n'est pas besoin de souligner l'importance de ce point particulier du cycle ; la barrière intestinale joue là un rôle prépondérant puisque c'est elle qui conditionne en dernier ressort l'apport quantitatif exact de l'organisme. On sait en effet maintenant qu'un trouble profond de la minéralisation osseuse peut se créer secondairement à l'atteinte du tractus digestif en un point quelconque. Il est actuellement bien classique que les gastrectomies, dans leurs suites lointaines, les cirrhoses ou les stéatorrhées puissent déclencher soit de simples perturbations fonctionnelles soit, à un degré de plus, des ostéopathies raréfiantes du type malacique ou porotiques. Dans ce groupe, il s'agit vraiment de lésions particulières du tube digestif.

Mais, de plus, on commence à découvrir l'existence d'une véritable synergie entre l'absorption intestinale du calcium et son élimination urinaire. Cette synergie se manifeste de façon évidente lorsque des lésions de glomérulo-néphrite viennent diminuer la calciurie. Cette chute du calcium urinaire, maintenant bien classique, s'accompagne d'une diminution de l'absorption intestinale, comme si l'organisme luttait par ce stratagème contre l'accumulation du calcium dans les humeurs. En fait, dans ce cas précis, il se crée des lésions malaciques qui semblent justement témoigner de l'exagération de ce processus de défense. Cette équilibration des voies d'assimilation et d'élmination urinaire n'a pas été prouvée de manière définitive, mais cette hypothèse prend de plus en plus de force.

Envisageons donc de plus près cette absorption.

Le calcium ingéré va traverser la muqueuse intestinale dans une certaine proportion. En principe, il semble facile de calculer la quantité de calcium absorbée chez le sujet normal. Lorsque l'on soumet un malade à une étude métabolique complète, mesurant les quantités excrétées au niveau des selles et de l'urine, on peut, connaissant le régime préalablement fixé, calculer l'absorption.

Cette technique des bilans métaboliques complets est très précieuse, puisqu'elle permet de définir la notion de bilans équilibrés, positifs ou négatifs. Mais, en fait, il s'agit d'une méthode globale, qui donne une idée tout à fait imprécise de la perméabilité intestinale. En effet, il existe, au niveau du tractus digestif, une sécrétion de calcium endogène, encore appelé « calcium re-

cyclé », qui provient du « fonds commun ». Cette quantité, bien que relativement faible chez le sujet sain, est susceptible de subir des variations d'une large amplitude dans certains états pathologiques. On comprend que la méthode des bilans classique soit incapable de donner une image exacte de ces phénomènes complexes. L'existence d'un double courant calcique de sens inverse, au niveau de l'intestin, est d'une importance capitale dans la compréhension de certains états morbides. Mais cette sécrétion de calcium vient compliquer singulièrement les études métaboliques : dans les selles, en effet, on retrouve le calcium qui n'a pas été absorbé, ainsi que la fraction de calcium endogène recyclée.

C'est dire tout l'intérêt soulevé par l'apparition du calcium marqué qui devait permettre une dissection fine de ce compartiment métabolique qui n'avait pu jusqu'alors être exploré.

Différentes méthodes ont été proposées, et nous allons tout d'abord essayer de les analyser succinctement, puis nous décrirons nos propres expériences.

Nordin place ses malades en « metabolic ward », de manière à pouvoir étudier de façon précise les différentes voies du métabolisme calcique par la technique des bilans complets que nous avons déjà développée.

Après quelques jours, on donne au malade 7,5 microcuries de Calcium 47 mélangés avec 20 microcuries de Strontium 85 dans 250 mg de chlorure de calcium, parfumés avec un jus d'orange. Cette dose unique est donnée au moins une heure après le dernier repas et au moins une heure avant que l'on permette au malade de manger à nouveau.

On fait ensuite des prises de sang, à intervalles réguliers, et l'on détermine, grâce à un compteur à scintillations, l'activité plasmatique des différents échantillons prélevés que l'on exprime en pourcentage de la dose par litre de plasma.

Deux heures après l'injection de calcium, on obtient un chiffre plasmatique maximum. On compare ce chiffre avec le pourcentage de calcium absorbé, calculé à partir de la méthode classique des bilans. On peut dire que, grossièrement, les deux chiffres correspondent : en effet, le chiffre de 3 pour 100 de la dose ingérée à la deuxième heure, qui est dans la série de NORDIN le chiffre le plus élevé, correspond à une absorption de 70 pour 100 calculée par les dosages chimiques employés dans la méthode des bilans.

Du point de vue pathologique, l'auteur ne trouve pas de différence notable entre le sujet normal (trente-quatre ont été explorés) et les malades chez lesquels on avait porté le diagnostic d'ostéoporose (vingt-sept). Par contre, plusieurs malades sous corticothérapie ont été testés, et l'on retrouve dans la majorité des cas une absorption diminuée. Ceci semble d'ailleurs varier avec la dose de corticoïde quotidiennement ingérée ; il faut souligner en tous cas que le chiffre d'absorption le plus bas concerne un malade présentant un syndrome de Cushing très complet.

Cette méthode n'est pas exempte de critique. La principale réside dans le fait qu'elle ignore l'existence du « calcium recyclé » dont nous avons souligné l'importance. Il est d'ailleurs vraisemblable que, le test étant réalisé dans un laps de temps court, ces phénomènes de « re-cyclage » sont sans doute réduits au minimum.

S'il manque de précision, ce test a pourtant le mérite de la simplicité. Il évite toute manipulation compliquée et donne une idée de l'absorption intestinale d'un sujet donné.

Cameron, pour sa part, use de la même méthode, mais calcule l'absorption intestinale à partir de la radioactivité des selles. Voici le détail de la technique :

Les malades sont mis pendant quelques jours à un régime comprenant des quantités connues de calcium et de vitamines D. Le matin, à jeun, le patient absorbe 10 à 15 microcuries de Calcium 47 dans 75 millilitres de lait. Pendant une semaine, on recueille les urines et les selles, et l'absorption est établie de la manière suivante : la radioactivité de tous les échantillons est soigneusement comptée et portée sur un graphique en fonction du temps. Pendant une courte période, cette radioactivité est importante, due au transit du calcium qui n'a pas été absorbé, puis elle devient assez rapidement stable. Cette radioactivité, exprimée en pourcentage de la dose totale donnée, et soustraite de la quantité totale de produit radioactif, donne l'absorption.

Des différences intéressantes ont été notées par l'auteur. Ainsi l'absorption est nettement augmentée chez les malades porteurs d'une ostéoporose sévère. Alors que, chez le sujet normal, l'absorption se situe aux alentours de 25 pour 100, chez ces malades, par contre, elle atteint 40 pour 100 en moyenne. Augmentation aussi très nette chez un sujet atteint d'hyperparathyroïdisme (80 p. 100) et chez deux malades acromégales (50 pour 100 et 60 pour 100). Par contre, un syndrome de mal-

absorption postgastrectomie ne dépasse pas 10 pour 100).

Comme la méthode précédente, celle-ci ignore la quantité de calcium excrétée dans la lumière intestinale ; cette critique a ici un fondement plus sérieux, puisque l'étude métabolique s'étend sur plusieurs jours. De plus, si elle ne peut prétendre à la simplicité de la méthode de NORDIN, il faut bien reconnaître que les chiffres retrouvés, et que nous avons brièvement signalés sont significatifs. Cette méthode semble donc bien avoir sa place dans l'étude du métabolisme intestinal du calcium.

D'autres auteurs ont voulu étudier l'absorption intestinale du calcium en utilisant la rétention du produit radioactif après administration du Calcium 47 par la bouche. Cette méthode nécessite l'utilisation d'un dispositif permettant de compter la radioactivité totale du corps. Après l'ingestion du produit, la radioactivité décroît rapidement, durant les deux ou trois premiers jours ; ceci est dû au passage du calcium dans les selles. A partir du troisième jour, cependant, l'activité diminue beaucoup plus lentement, indiquant que le Calcium 47 retenu est celui qui a été absorbé au niveau de l'intestin. La baisse régulière et progressive de la radioactivité est due à l'excrétion urinaire et à l'élimination fécale du calcium endogène. Cette méthode a, elle aussi, l'inconvénient d'ignorer l'excrétion intestinale, et les différences qu'elle donne, chez le sujet normal et en pathologie, sont peu importantes.

Nous allons envisager maintenant la méthode de MILHAUD et AUBERT, qui a justement l'avantage de tenir compte du calcium « recyclé ».

La quantité de calcium absorbée peut se calculer de la manière suivante :

$$F = Vi - Va + Vb \quad (1)$$

où Vi représente le calcium ingéré,
Va — le calcium absorbé,
Vb — le calcium excrété par l'intestin,
et F — la quantité totale de calcium dans les selles.

Dans cette équation, on peut déterminer chimiquement F et Vi. La quantité Vf peut être connue de la manière suivante, en utilisant le calcium radioactif. On injecte le Calcium 47 dans une veine du pli du coude et l'on mesure la radioactivité spécifique au niveau des urines et des selles. On peut admettre que le rapport de l'excrétion rénale avec l'excrétion intestinale peut se traduire par la relation suivante :

$$Vb/Vu = Rf/Ru$$

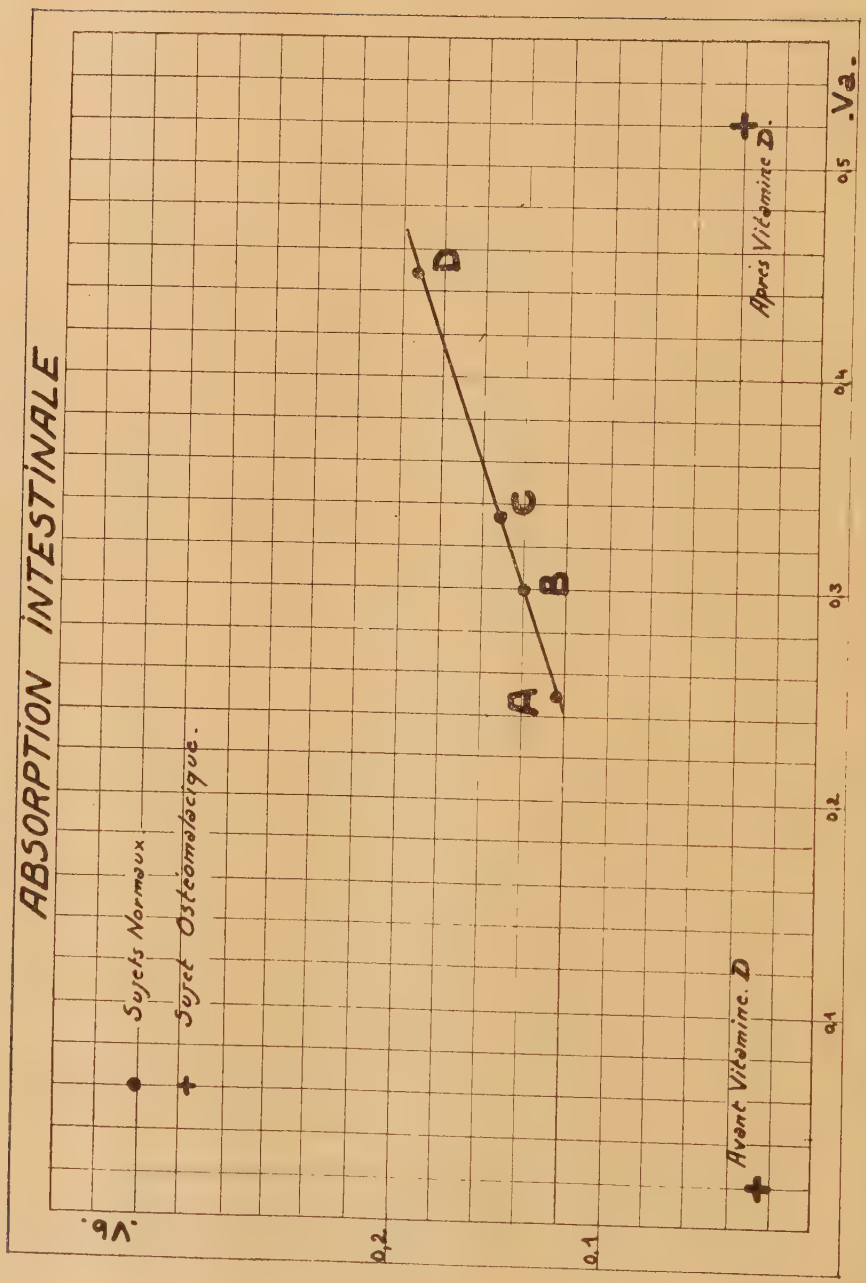
ou

$$Vb = Vu \times Rf/Ru$$

où Vu est le calcium urinaire exprimé en g/jour,
Ru est la radioactivité totale des urines,
Rf est la radioactivité totale des selles.

Vb étant ainsi connu, on peut calculer Va à partir de l'équation (1).

Chez le sujet normal, les auteurs ont réuni sur le même graphique l'absorption et l'excrétion du calcium endogène. On s'aperçoit que, pour une ingestion de calcium se situant à 900 mg par jour, l'absorption varie d'un sujet à l'autre, mais que le sujet reste équilibré ; il existe une relation entre la quantité absorbée et la quantité « recyclée », les deux chiffres varient dans la même direction. C'est ainsi que, à un chiffre d'absorp-


ABSORPTION INTESTINALE
Sujets Normaux
Sujet Ostéomalacique.
Va.
0,2
0,1
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
Avant Vitamine D.
Après Vitamine D.
A
B
C
D

Gr. 1

tion intestinale élevé correspond un chiffre d'excrétion intestinale élevé.

C'est cette méthode que nous avons utilisée car elle nous a semblé intéressante pour apprécier la valeur du calcium endogène.

Technique

Les sujets explorés sont mis à un régime calcique de 800 mg par jour. On dose chimiquement le calcium urinaire et le calcium fécal pendant trois jours. Le matin du quatrième jour, on injecte du Calcium 47, à jeun et une heure avant tout repas. On dose ensuite tous les jours l'activité spécifique des urines, des selles et du sang.

Nous avons ainsi exploré quatre sujets normaux ne présentant aucune lésion susceptible d'altérer le métabolisme calcique.

Les résultats sont portés sur le graphique —. L'absorption varie de façon importante. En effet, les quatre patients que nous avons étudiés étaient des sujets jeunes, entre trente et quarante ans, en parfaite santé. La quantité de calcium absorbée varie entre 250 et 450 mg. Mais, ce qu'il y a de remarquable, c'est que l'absorption du calcium peut être liée à l'excrétion intestinale par une relation linéaire. C'est ainsi que nous avons trouvé les chiffres suivants :

Chez le sujet A :

(V*a*) Absorption intestinale.... = 250 mg
(V*b*) Calcium endogène excrété. 125 mg

Chez le sujet B :

Absorption intestinale..... 300 mg
Calcium endogène excrété..... 140 mg

Chez le sujet C :

Absorption intestinale.....	338 mg
Calcium endogène excrété.....	150 mg

Chez le sujet D :

Absorption intestinale.....	448 mg
Calcium endogène excrété.....	198 mg

En somme, du moins chez le sujet sain, lorsque la quantité de calcium absorbée augmente, l'excrétion endogène augmente elle aussi. Il semble exister un rapport constant entre ces deux chiffres qui, bien entendu, varient d'un sujet à l'autre.

Les valeurs que nous avons trouvées sont superposables en gros à celles de MILHAUD et AUBERT qui réalisent leur expérimentation avec du Calcium 45.

Nous n'avons pas, quant à nous, pratiqué de tels bilans dans un nombre suffisamment significatif de malades. Nous pensons, pour cette raison, intéressant de rapporter ici les résultats des auteurs déjà cités, qui nous ont paru du plus grand intérêt.

Dans deux cas d'hyperparathyroïdisme, l'absorption intestinale est très augmentée, entre 500 et 600 mg, alors que, au contraire, le calcium endogène est situé au-dessous de 100 mg. Ainsi le rapport Va/Vb est très élevé.

Dans l'hypoparathyroïdisme, on assiste au phénomène contraire : l'absorption se situe pour tous les cas étudiés autour de 200 mg, alors que le calcium recyclé est à peine inférieur à 200 mg. Le rapport Va/Vb est presque égal à l'unité. Chez de tels malades, l'administration de vitamine D transforme entièrement la situation. L'absorption augmente dans des proportions considérables at-

teignant jusqu'à 700 à 800 mg, alors que l'excrétion endogène chute au-dessous de 100 mg.

Modifications aussi très significatives dans le cadre des glomérulo-néphrites. Dans la majorité des cas, en effet, l'absorption descend à des taux très bas, nettement inférieurs à 100 mg et certains au-dessous de 50 mg. L'excrétion intestinale endogène reste, dans tous ces cas, faible, le rapport *Va/Vb* étant bas en valeur absolue, mais peu modifié.

Nous avons pu étudier, pour notre part, une malade présentant une glomérulo-néphrite évoluant déjà depuis huit ans et dont l'exploration biochimique par les méthodes classiques montrait le résultat suivant :

— Calcémie.	92 mg/litre
— Phosphorémie.	40 mg/litre
— Calciurie des 24 heures	
1er jour	62 mg/litre et 24 h
2^{e} jour	56 mg/litre et 24 h
3^{e} jour	50 mg/litre et 24 h
— Phosphorurie	
1er jour	420 mg/litre et 24 h
2^{e} jour	550 mg/litre et 24 h
— Phosphatases alcalines.	36 Unités Bodansky
— Urée sanguine (Uréase)	0,72 gramme
— P.S.P.	40 % après 70 mn
— Clearance de l'urée. . .	48 %

Nous avons pratiqué chez cette malade une épreuve à la vitamine D, épreuve dynamique visant à augmenter l'absorption intestinale. De nouveaux dosages urinaires furent effectués le cin-

quième et le sixième jours après l'ingestion de 15 mg de Stérogyl. Voici les chiffres :

Au 5e jour, 62 mg par litre et par 24 heures.
Au 6e jour, 48 mg — —

L'élimination urinaire était donc très faible malgré l'apport calcique qu'entraîne habituellement l'absorption de Déhydrotachystérol. D'ailleurs les radiographies montraient l'existence d'une radiotransparence tout à fait anormale prédominant sur l'axe pelvi-rachidien. Il n'existait pas de stries de Milkman ni de fractures vertébrales.

Le diagnostic d'ostéomalacie ne faisait pas ici de doute et l'étiologie rénale ne semblait pas contestable.

Nous avons donc, concurremment au bilan classique, réalisé une exploration au Calcium 47 avant et après ingestion de vitamine D. Le résultat est rapporté figure —.

Avant que le test de surcharge calcique soit pratiqué, on trouvait :

(V*a*) Absorption intestinale..... 25 mg
(V*b*) Excrétion endogène ..... 60 mg

Le rapport V*a*/V*b* était non seulement inversé, mais très abaissé en valeur absolue. Un autre test au calcium radioactif fut pratiqué chez la même malade au cinquième jour qui suivit l'absorption de vitamine D. Les chiffres trouvés sont représentés sur le graphique par une croix. Alors que l'excrétion fécale endogène ne varie pratiquement pas, 50 mg au lieu de 60 mg, l'absorption augmente dans des proportions considérables puisqu'elle passe à 650 mg. De ce fait, le rapport V*a*/V*b* prend une valeur très élevée.

Bien qu'il soit téméraire de vouloir argumenter sur un nombre aussi peu important de malades, il nous a semblé que cette méthode méritait d'être retenue. Elle est, en effet, venue confirmer, dans le cas d'ostéomalacie que nous avons pu étudier, le diagnostic.

On sait, en effet, à l'heure actuelle, que l'insuffisance rénale s'accompagne d'une baisse rapide de la calciurie, qui se répercute, au niveau de l'intestin, par une diminution de l'absorption. Le chiffre trouvé grâce au Calcium 47 est remarquablement bas (25 mg). Mais l'on ne connaissait pas jusqu'alors la part quantitative du calcium recyclé au niveau de l'intestin. Il semble bien établi que, dans l'ostéomalacie, cette fraction baisse aussi de façon importante bien que proportionnellement moindre par rapport au calcium absorbé.

L'effet de la vitamine D est remarquable. L'absorption se trouve multipliée par vingt-cinq alors que l'excrétion endogène ne varie pratiquement pas. A ce propos, nous avons été surpris de cette absence de majoration de la fraction recyclée ; ceci, à notre avis, est dû au fait que l'administration de vitamine D s'est faite sur un laps de temps court (deux jours). Il est vraisemblable que, si l'on répétait l'épreuve plusieurs semaines après l'ingestion quotidienne de vitamine D, on obtiendrait une augmentation progressive de la fraction V*b*.

Ceci n'est peut-être pas d'ailleurs sans intérêt : en effet, le traitement de ces malacies d'origine rénale par des doses quotidiennes importantes de vitamine D n'est pas sans danger pour le rein, et il est souvent mal aisé de doser la thérapeutique vitaminique. A cet égard, ne pourrait-on pas, pour régler sa conduite, se fixer sur la valeur V*b* ?

Lorsque celle-ci atteindra des chiffres très élevés, il sera peut-être prudent de réduire les doses de Déhydrotachystérol afin d'éviter la surcharge calcique et les accidents rénaux qui lui font cortège.

A la lumière de l'ensemble de ces expériences, il nous apparaît que cette méthode d'étude de l'absorption intestinale est une méthode valable. Certes, on peut lui reprocher sa complexité, puisqu'elle oblige à faire un bilan très complet et très précis des ingesta et des excreta. Elle nécessite bien entendu l'hospitalisation du malade pour une période de dix à douze jours. Elle a, à nos yeux, le double mérite de permettre, en même temps que l'étude de l'absorption, une détermination précise du calcium endogène recyclé dans la lumière intestinale, ce qui était impossible par les méthodes que nous avons envisagées précédemment.

Chapitre III

CALCIUM 47 ET LÉSIONS OSSEUSES LOCALISÉES

L'intérêt que présente le calcium radioactif dans l'étude du métabolisme intestinal ne doit pas faire oublier ses caractéristiques essentielles.

Emetteur de rayons γ de haute énergie, il est très facilement repéré *in vivo* par mesure externe. C'est dire tout l'intérêt que représente son emploi au titre de traceur ; c'est à ce point de vue-là que le Calcium 47 est appelé à prendre en physiopathologie osseuse une place peut-être comparable à celle qu'occupe l'Iode 131 en physiopathologie thyroïdienne.

Peu de travaux ont jusqu'à maintenant attiré l'attention des cliniciens sur cette possibilité. Guérin, en France, Bauer et Corey, à l'étranger, ont eu le mérite d'ouvrir la voie des recherches dans ce sens.

Après quelques considérations techniques sur la méthode, nous étudierons en détail les quelques malades qu'il nous a été donné d'explorer.

Les explorations que nous avons pratiquées se sont adressées généralement à des malades hospitalisés.

Le régime calcique de ces malades était en principe libre ; il est malgré tout important de veiller à ce que les quantités de calcium ingérées soient grossièrement constantes pendant le temps que dure l'épreuve — toute médication à base de calcium ou de vitamine D est en principe interdite.

Le sang :

On injecte, le matin de l'épreuve, dans la veine du pli du coude, une quantité de Calcium 47 variant entre 20 et 30 microcuries. On conserve d'autre part une fraction connue de la quantité injectée que l'on dilue dans un litre d'eau. Cet échantillon permettra d'établir des courbes comparatives d'épuration plasmatique. Des prises de sang de 10 centimètres cubes sont faites aux heures suivantes :

— 3 heures après l'injection.
— 24 heures —
— 2 jours —
— 3 jours —
— 4 jours —
— 5 jours —
— 6 jours —

On sépare par centrifugation le plasma des globules. On mesure alors la radioactivité totale de

2 centimètres cubes de plasma que l'on exprime en pourcentage de la dose injectée. Il est bon de mesurer aussi la radioactivité globulaire : elle est très faible et représente seulement la radioactivité d'ions calciques fixés aux parois des hématies. On porte alors sur un graphique la radioactivité en fonction du temps. La courbe obtenue représente la décroissance de la radioactivité spécifique du plasma (épuration plasmatique).

L'urine :

Toutes les mesures de radioactivité se font sur les urines des vingt-quatre heures. Celles-ci sont conservées dans un bocal afin de pouvoir mesurer la diurèse. On mélange une ampoule de gluconate de calcium pour éviter les phénomènes d'absorption au niveau des parois. On prélève alors une quantité connue d'urine (2 cm^3) que l'on porte dans un compteur à puits afin d'en déterminer la radioactivité. Cette radioactivité spécifique est, elle aussi, rapportée sur un graphique en fonction du temps. On répète ces mesures pendant cinq à six jours.

La calciurie des vingt-quatre heures est déterminée tous les jours par la technique de l'E.D.T.A., en tenant compte bien sûr de l'ampoule de gluconate de calcium qui a été ajoutée dans le bocal.

Les mesures externes :

Les mesures de radioactivité au niveau des différentes pièces osseuses ont été faites grâce à un compteur à scintillation muni d'un spectromètre. Nous avons toujours pratiqué les mesures suivantes :

— Radioactivité de fond ;

— Radioactivité d'un échantillon de Calcium 47 représentant une source de grande intensité situé à 50 centimètres au-dessous du compteur ;

— Détermination du spectre du Calcium 47 au moyen d'une source intense ;

— Radioactivité des différentes pièces osseuses que nous avons été amenés à étudier. Pour cela, le compteur était placé à 1 à 2 centimètres au-dessus de l'os. Les mesures étaient établies sur une période d'une minute et deux comptages étaient faits pour chaque localisation. Chaque fois que cela était possible, la région osseuse exactement symétrique était explorée en même temps. Pour l'axe rachidien, des mesures étaient faites au niveau de la vertèbre sus- et sous-jacente. Le résultat, en coups par minute, est rapporté sur les différents graphiques en fonction du temps.

Il a été tenu compte dans toutes nos explorations de la décroissance rapide de la radioactivité du Calcium 47, et les corrections ont été faites en fonction de sa période de 4,7 jours.

Nous allons, dans un premier temps, envisager des sujets normaux qui constitueront notre base de référence chaque fois que nous serons en présence d'une altération du métabolisme osseux.

SUJETS NE PRÉSENTANT PAS DE MALADIE OSSEUSE

Nous avons étudié trois sujets pris au hasard, hospitalisés pour une affection n'ayant, en principe, aucune incidence sur le métabolisme phospho-calcique.

Malade n° 1.

M. B..., quarante-huit ans. Cancer du larynx au début, traité par radiothérapie. Etat général très bien conservé. Poids de 75 kilogrammes. Taille 1,70 mètre. Aucune manifestation douloureuse osseuse ou articulaire. L'examen radiographique complet ne met pas de métastases en évidence, squelette normalement calcifié, régime alimentaire : 800 mg à 1 000 mg de calcium par jour.

BILAN PHOSPHO-CALCIQUE STANDARD

	Premier jour	*Deuxième jour*
Calcémie	92 mg/litre	90 mg/litre
Calciurie	175 mg/l/24 h	205 mg/l/24 h
Phosphorémie	38 mg/litre	35 mg/litre
Phosphaturie	655 mg/l/24 h	780 mg/l/24 h

Phosphatases alcalines = 4 Unités Bodansky.
Vitesse de sédimentation = 1e heure 20 mm
2e heure 38 mm
Protides = 71 mg/litre.
Urée = 0,35 à l'uréase.
Electrophorèse : pas de modification notable.

La radiothérapie a été très bien supportée et le malade est sorti du Centre anticancéreux avec un excellent état général. Pas de récidive à ce jour.

Malade n° 2.

M^me^ R..., quarante et un ans. Hospitalisée pour cardiopathie rhumatismale (maladie mitrale). Antécédents de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance. Depuis cette époque, n'a pas présenté de crises articulaires. Séquelles valvulaires bien compensées. Bilan articulaire normal, pas de séquelles, la radiographie du squelette montre une trame parfaitement normale. Bon état général. Pas de troubles de la sphère digestive. Régime alimentaire libre : 700 à 800 mg par jour.

BILAN PHOSPHO-CALCIQUE STANDARD

	Premier jour	*Deuxième jour*
	—	—
Calcémie	98 mg/litre	96 mg/litre
Calciurie	182 mg/l/24 h	194 mg/l/24 h
Phosphorémie	33 mg/litre	35 mg/litre
Phosphaturie	590 mg/l/24 h	612 mg/l/24 h

Phosphatases alcalines = 8 Unités Bodansky.
Vitesse de sédimentation = 1^e^ heure 5 mm
2^e^ heure 13 mm
Protides = 65 mg/litre.
Urée = 0,25 à l'uréase.
Albumine : néant.
Culot : cristaux d'oxalate de chaux.
Antistreptolysines = 300 000 Unités.
Fibrinémie = 3,80 g/litre.

Malade n° 3.

M. P..., cinquante-huit ans. Néo de la langue. Bon état général. Taille 1,72 mètre. Poids 70 kg.

Le début de l'affection pour laquelle il a été hospitalisé au Centre anticancéreux de Toulouse remonte à quatre mois. Pas de douleurs de l'axe pelvi-rachidien. Examen ostéo-articulaire négatif. Les radiographies du squelette pratiquées ne montrent pas d'altération de la trame osseuse. Pas d'anorexie. Régime alimentaire : 800 à 1 000 mg. de calcium par jour.

Bilan phospho-calcique standard

	Premier jour	*Deuxième jour*
	—	—
Calcémie	92 mg/litre	95 mg/litre
Calciurie	170 mg/l/24 h	212 mg/l/24 h
Phosphorémie	33 mg/litre	34 mg/litre
Phosphaturie	708 mg/l/24 h	803 mg/l/24 h

Phosphatases alcalines = 5 Unités Bodansky.
Vitesse de sédimentation = 1e heure 12 mm
2e heure 25 mm
Protides = 70 mg/l.
Urée sanguine = 0,40 g (hypobromite).
Albumine = Urines : néant.
Culot = — néant.
Sucre = — néant.

Il s'agit ici d'un malade dont l'état s'est assez rapidement dégradé. Nous avons pourtant pu réaliser notre test avant que s'installe une anorexie très importante et des réactions muqueuses très gênantes. Le malade est actuellement cachectique.

Ces trois malades ont été choisis à titre de témoins et de référence puisque l'intégrité de leur squelette avait été prouvée, tant sur le plan clinique que biologique et radiologique. Chez ces sujets, nous avons pu étudier :

La radioactivité du sang ;
La radioactivité des urines ;
La radioactivité des différentes pièces osseuses afin d'avoir une base de comparaison lorsque nous testerions d'autres malades.

— Pour nous assurer de cette intégrité, il a été pratiqué un bilan phospho-calcique standard établi sur deux ou trois jours, comme il est de règle de le faire. Des considérations d'ordre purement pratique nous ont empêché de réaliser de véritables bilans en mesurant l'apport alimentaire et l'excrétion, tant urinaire que fécale. Les chiffres obtenus par le simple bilan standard restent très largement dans les limites de la normale, en particulier pour la calciurie qui n'est jamais descendue en deçà de 170 mg/litre/24 heures et au delà de 212 mg/litre/24 heures. Bien entendu, les chiffres de calcémie sont tous dans la moyenne, entre 90 mg/litre et 100 mg/litre.

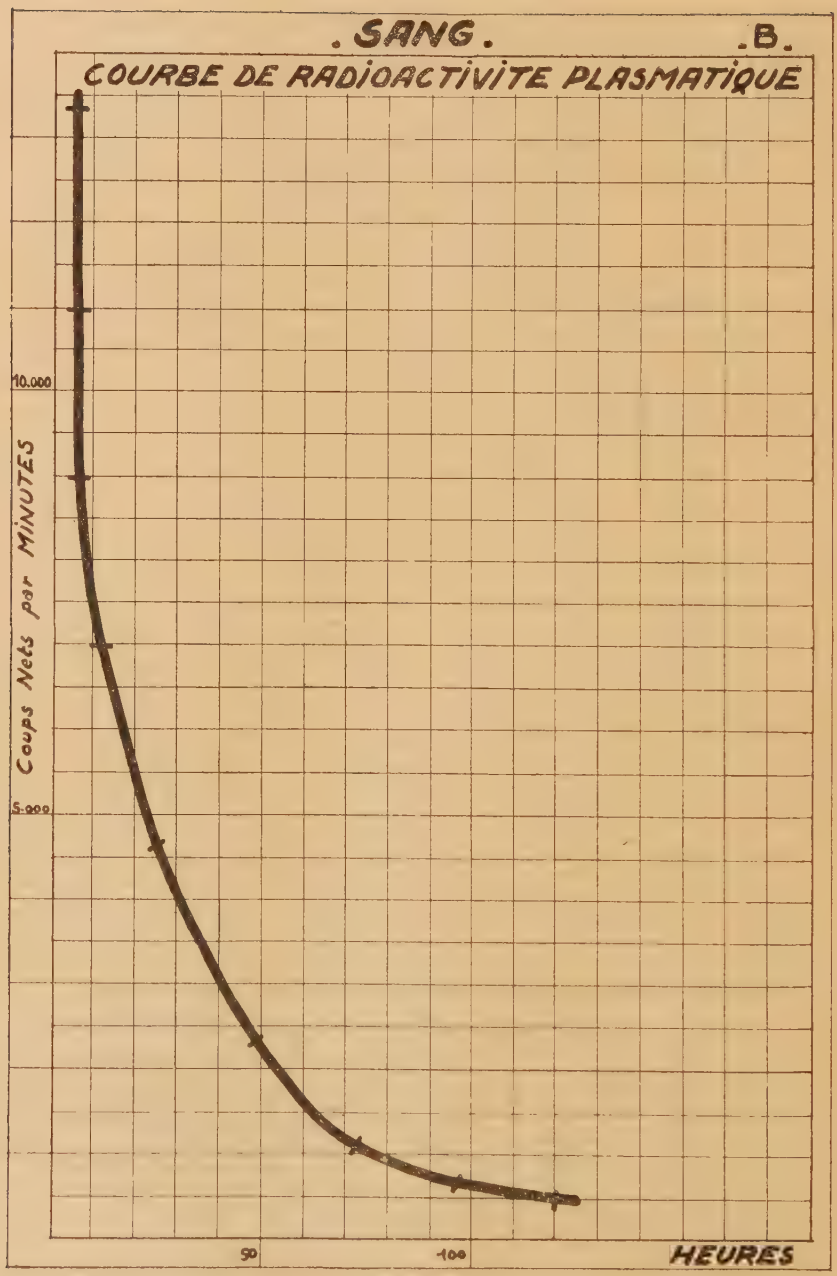
— Le deuxième facteur d'importance, lorsque l'on veut réaliser une expérimentation métabolique valable, concerne le régime alimentaire. Nous n'avons pas pu, dans le cadre hospitalier, obtenir des régimes extrêmement précis, et cela se conçoit. Mais nous avons toujours, dans la mesure du possible et en respectant les habitudes diététiques de chacun, maintenu un régime entre 800 et 1 000 mg de calcium par jour.

— Nous avons enfin pratiqué de façon systématique des radiographies des os dont on devait apprécier la radioactivité, ceci afin d'écarter la possibilité de lésions osseuses : ce n'était pas une précaution inutile puisque deux de ces malades présentaient une néoplasie confirmée.

Ces trois critères permettent en principe de considérer de tels sujets comme normaux, du moins du point de vue osseux qui nous intéressait en l'occurrence. Nous nous référerons en tout cas à eux lorsque nous devrons interpréter d'autres courbes de radioactivité.

La radioactivité plasmatique

La radioactivité plasmatique, calculée en coups par minute et portée en fonction du temps, représente une courbe exponentielle simple. La radioactivité spécifique diminue de 50 pour 100 douze à quinze heures après l'injection du produit dans les veines. Cinq jours après le début du test, les quantités retrouvées sont faibles et représentent environ 1/13 à 1/15 de la radioactivité plasmatique deux heures après l'injection. Certains auteurs ont pu pratiquer des études métaboliques plus longues ; ils ont observé que, entre le septième et le dixième jour après l'injection, la courbe tendait dans tous les cas à remonter mais, étant donnée la faible activité du sang à ce moment-là, les différences retrouvées étaient peu importantes. Cette ascension, que nous n'avons pas notée dans notre étude, serait due au retour dans la circulation sanguine du produit traceur provoquée par la résorption de l'os qui s'était formé peu de temps après l'injection initiale du produit.


. SANG .
. B .
COURBE DE RADIOACTIVITE PLASMATIQUE
10.000
5.000
Coups Nets par MINUTES
50
100
HEURES

Gr. 2

Si l'on calcule la concentration sérique du produit en pourcentage de la dose injectée par litre, les chiffres moyens retrouvés sont faibles :

2,5 pour 100 après vingt-quatre heures,
1 pour 100 après cinq jours.

La radioactivité urinaire

La courbe de décroissance de la radioactivité urinaire, calculée sur vingt-quatre heures, suit aussi, comme pour le plasma, une loi exponentielle simple. Elle est le résultat de l'épuration plasmatique progressive. La décroissance ici aussi est extrêmement rapide. Chez le sujet normal, on retrouve 5 à 6 pour 100 de la dose injectée dans les premières urines de vingt-quatre heures.

Les mesures de fixation osseuse

La radioactivité émise par le Calcium 47 est très facile à mettre en évidence dès les premières heures après l'injection. La distribution est, bien entendu, symétrique et régulière. L'intensité de la fixation (calculée en coups par minute) est différente suivant les pièces osseuses.

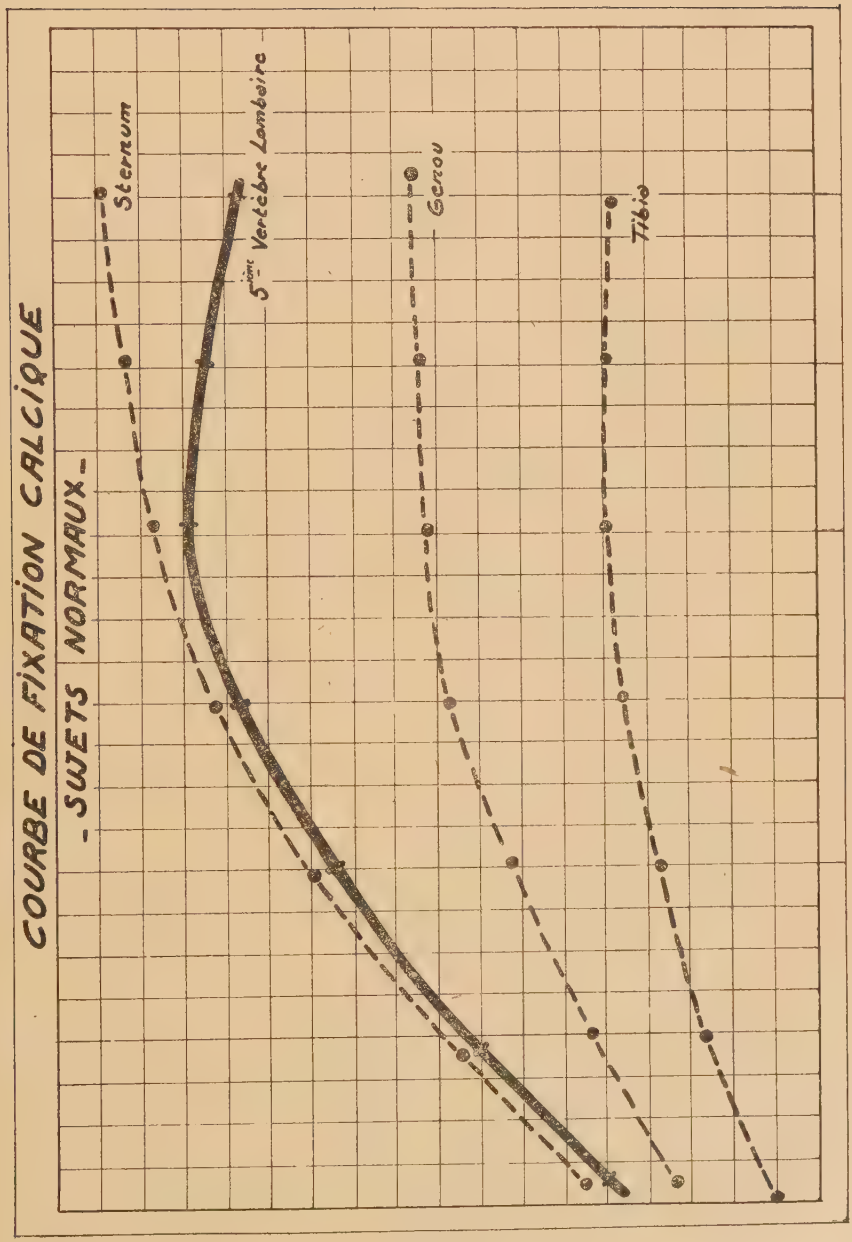
Les os les plus avides sont le sternum, les os du crâne, les clavicules, le sacrum.

Les épiphyses des os longs apparaissent beaucoup moins actives. Le sacrum fixe environ trois fois plus de calcium que l'épiphyse de l'humérus et deux fois plus que l'épiphyse du tibia.

La vitesse de fixation et de renouvellement apparaît différente selon que l'on a affaire à un os long ou plat. Pour les os longs, le maximum de

fixation est atteint en quarante-huit heures à trois jours, la décroissance de la radioactivité débute vers le quatrième jour. Pour le sternum ou le sacrum, par exemple, la radioactivité augmente jusqu'au sixième ou septième jour et il est difficile de suivre la fixation osseuse au delà de dix jours.

Nous avons évidemment essayé de réaliser des comptages dans des zones où les os ne représentaient qu'un volume très faible, localisant notre compteur au maximum sur les tissus mous. Notre but était de déterminer la radioactivité issue de la circulation sanguine et de voir, par là, s'il existait une différence fondamentale avec l'os qui est en principe le lieu de fixation électif du Calcium 47. Nous avons chaque fois trouvé entre os et tissu mou des différences d'une telle importance que l'on peut considérer la radioactivité sanguine comme négligeable dans les mesures osseuses que nous avons faites.


COURBE DE FIXATION CALCIQUE
- SUJETS NORMAUX -
Sternum
5ième Vertèbre Lombaire
Genou
Tibia

Gr. 3

MALADES PRÉSENTANT DES LÉSIONS OSSEUSES

Nous avons pratiqué des études de fixation du Calcium 47 au niveau de l'os chez un certain nombre de malades présentant des lésions localisées du squelette. Les bilans ont été faits dans des conditions que nous nous sommes appliqués à reproduire avec le plus d'exactitude dans chaque cas. Pour tous ces malades, nous avons exigé :

1° Un bilan phospho-calcique complet ;
2° Une étude radiographique soigneuse de la lésion ;
3° Des conditions expérimentales et métaboliques à peu près identiques.

Voici le détail des malades qu'il nous a été possible jusqu'à ce jour d'explorer :

Outre les trois sujets « normaux »,
— une maladie de Paget (clavicule) ;
— une métastase ostéoblastique de l'aile iliaque droite chez un malade porteur d'un néoprostatique ;
— deux métastases ostéolytiques ;
— une arthrose de hanche isolée chez un sujet par ailleurs sain ;
— une fracture du tibia consolidée.

Nous envisagerons maintenant le détail de ces faits.

1. La maladie de Paget

Il s'agit d'un homme de cinquante-huit ans, traité pour des douleurs rebelles de la hanche droite. Les radiographies mettaient en évidence au niveau du bassin un remaniement pagétoïde très important des deux ailes iliaques, de l'articulation coxo-fémorale droite et de l'extrémité supérieure du fémur droit.

La 4e vertèbre lombaire présentait une opacité très nette. Les bords en étaient épais et elle apparaissait d'ailleurs de dimension plus importante que les vertèbres sus-et sous-jacentes. Enfin, la clavicule gauche, épaissie et densifiée, ne pouvait laisser de doute sur l'origine de la lésion. D'ailleurs une biopsie avait été faite : elle montrait les classiques images en mosaïque, cernées de larges bordures ostéoïdes.

Voici les différents éléments du bilan phospho-calcique :

	Premier jour	*Deuxième jour*
Calcémie	100 mg/litre	96 mg/litre
Calciurie	309 mg/l/24 h	323 mg/l/24 h
Phosphorémie	37 mg/litre	35 mg/litre
Phosphorurie	705 mg/l/24 h	654 mg/l/24 h

Phosphatases alcalines = 25 Unités Bodansky.
Urée = 0,30 gramme.
Vitesse de sédimentation = 1re heure 10 mm
2e heure 22 mm

Nous avons chez ce malade injecté par voie veineuse 25 microcuries de Calcium 47. Le régime

était libre, entre 800 et 1 000 mg de calcium par jour. Les mesures ont porté :

— Sur le sang et l'urine ;
— Sur les deux clavicules, dont l'une était pagétique et l'autre indemne de toute atteinte, comme le montraient les radiographies.

Les résultats sont rapportés sur les graphiques n° 3.

Les courbes de fixation du calcium radioactif au niveau des deux clavicules sont très caractéristiques :

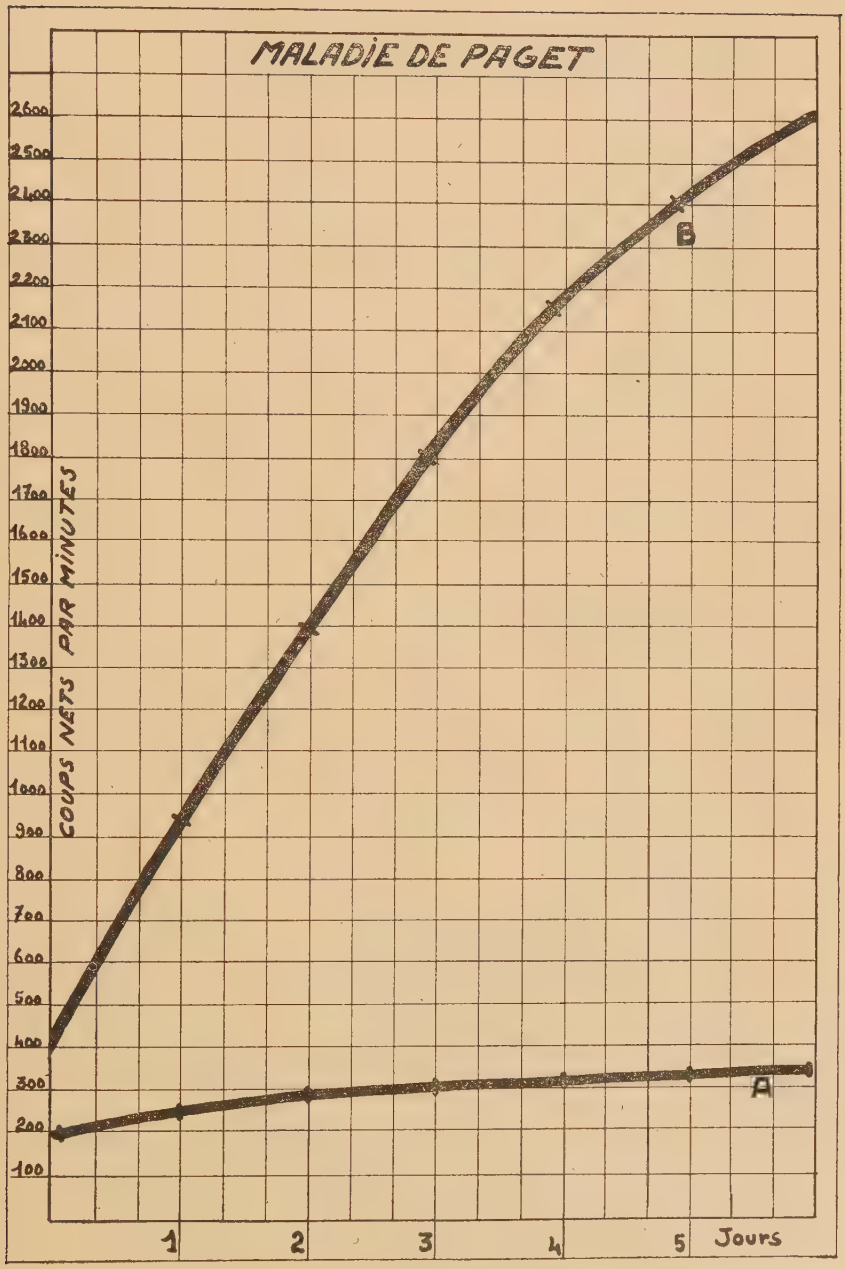
La courbe A représente la clavicule saine.

La courbe B représente la clavicule pagétique.

Trois heures seulement après l'injection intraveineuse du produit, on note une différence appréciable puisque la radioactivité est pratiquement double du côté gauche. Cette différence se retrouve de même à l'examen des deux hanches dont l'une est aussi, nous l'avons signalé, le siège du processus pagétique.

A la vingt-quatrième heure, la radioactivité des deux pièces osseuses ne peut plus se comparer. Elle se traduit, au niveau du compteur à scintillation, par 250 coups par minute à droite alors qu'elle est de 950 coups par minute à gauche, c'est-à-dire de quatre fois plus.

Au deuxième jour, le dépôt de calcium est cinq fois plus important ; au troisième jour, six fois plus, au quatrième jour sept fois plus, et au sixième jour neuf fois plus. Ainsi l'écart existant entre les deux pièces osseuses, se creuse avec les heures. Pour des raisons techniques, nous avons arrêté le test au sixième jour, alors que le dépôt radioactif semblait se stabiliser du côté droit. A gauche, au con-


MALADIE DE PAGET
COUPS NETS PAR MINUTES
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
B
A
1
2
3
4
5
Jours

Gr. 3

traire, la progression continuait toujours de manière constante, comme si tout le calcium injecté venait s'accumuler sur les travées pagétiques.

De tous les malades que nous avons explorés par cette technique, c'est incontestablement pour celui-ci que nous avons trouvé les différences les plus importantes. Cela cadre assez bien avec ce que l'on connaît de la maladie de Paget qui est l'aboutissement de deux processus contraires : l'ostéoïdose et l'ostéoclasie. Pour certains auteurs d'ailleurs, seul le rythme accéléré de ces deux processus sépare l'os normal de l'os pagétique. On conçoit que l'accélération du métabolisme entraîne une accumulation du produit radioactif injecté en une seule fois dans le sang.

Nous n'avons pas cru nécessaire de rapporter les courbes d'épuration plasmatique et urinaire ; elles ont, en effet, un profil classique. Par contre, l'étude de la concentration plasmatique exprimée en pourcentage par rapport à la dose totale nous donne une indication précieuse : le Calcium 47 disparaît très rapidement du sang après son injection. Chez un sujet normal, on retrouve 2,5 pour 100 de la dose injectée après vingt-quatre heures. Dans le cas qui nous occupe, les chiffres sont nettement inférieurs à la moyenne puisque, vingt-quatre heures après, le pourcentage de la radioactivité plasmatique par rapport à la dose totale est de 1,2 p. 100. Elle est au cinquième jour de 0,4 pour 100 au lieu de 1 pour 100, chiffre moyen retrouvé habituellement.

L'avidité des os pagétiques pour le calcium semble pouvoir expliquer assez bien cette disparition rapide de l'isotope, d'autant plus que, dans le cas qui nous intéressait, la lésion n'était pas unique.

2. Métastase ostéoblastique d'un néo-prostatique

M. C..., soixante-trois ans, venu consulter pour une sciatique gauche du type S1 à début progressif. La radiographie de la colonne lombaire de face et de profil faite par le médecin traitant montrait une condensation irrégulière au niveau de la 5e vertèbre lombaire. On retrouvait, sur l'aile iliaque droite, un aspect pseudo pagétoïde qui occupait cet os dans la presque totalité. Apparemment, les autres pièces squelettiques ne semblaient pas envahies.

L'état général du malade commençait d'ailleurs à décliner depuis quelques jours : une asthénie importante se manifestait, l'amaigrissement était de quelques kilos en quinze jours, le toucher rectal montrait une prostate dure et irrégulière dans laquelle il était impossible de reconnaître le sillon médian. Les troubles urinaires étaient peu importants. Voici les éléments du bilan biologique :

	Premier jour	*Deuxième jour*
Calcémie	90 mg/litre	92 mg/litre
Calciurie	135 mg/l/24 h	150 mg/l/24 h
Phosphorémie	36 mg/litre	40 mg/litre
Phosphorurie	692 mg/l/24 h	595 mg/l/24 h

Phosphatases alcalines = 8 Unités Bodansky.
Phosphatases acides = 17 Unités.
Protides = 64 mg.
Urée = 0,45 (uréase).
Vitesse de sédimentation = 1e heure 25 mm
2e heure 52 mm
Glycémie = 0,83 gramme.

Le diagnostic de métastase osseuse d'une néoformation prostatique ne faisait pas de doutes. L'évolution l'a d'ailleurs confirmée.

Avant d'entreprendre tout traitement, nous avons soumis le malade à une exploration au Calcium 47. La radioactivité spécifique a été étudiée pendant six jours au niveau des deux ailes iliaques dont l'une était le siège d'une densification importante. Ici aussi, mais à un degré moindre, la différence entre la zone saine et la zone pathologique apparaît trois heures à peine après l'injection.

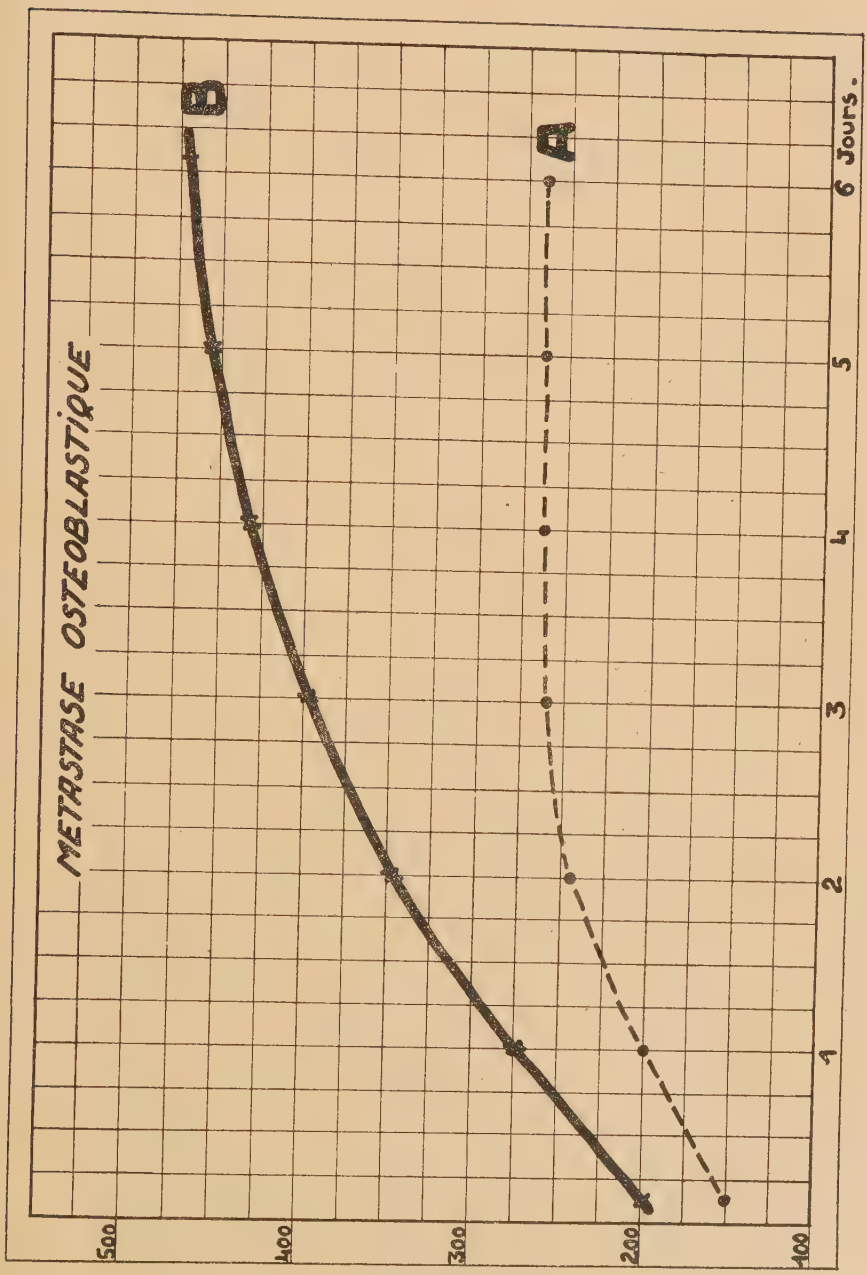
Au quatrième jour, alors que la radioactivité spécifique atteignait à gauche un plateau et semblait équilibrée, la concentration du calcium continuait à se préciser à droite.

Au sixième jour, elle était de 250 coups par minute à gauche et de 450 à droite où la radioactivité ne cessait de croître.

Notons tout d'abord que les différences enregistrées sont plus faibles que dans l'étude que nous avons faite précédemment. La morphologie de la condensation dite « pseudo pagétique » est faite de zones très denses, entourant des images de lyses osseuses. Jamais, même du point de vue radiologique, on n'aboutit à l'opacité pagétique typique ; il fallait s'attendre à ce que la fixation du calcium soit donc moins considérable.

Nous n'avons pas ici pu mettre en évidence de différence notable dans la distribution du Calcium 47 dans le plasma. Les chiffres relevés approchent de trop près la moyenne pour qu'ils prennent à nos yeux une valeur quelconque.

Cette exploration nous a suggéré l'intérêt qu'il pouvait y avoir à user du Calcium 47 dans un but thérapeutique. A notre connaissance, aucune inves-


METASTASE OSTEOBLASTIQUE
B
A
500
400
300
200
100
1
2
3
4
5
6 Jours.

Gr. 4

tigation n'a été faite dans ce sens ; il nous semble pourtant logique d'apporter au contact de la lésion cancéreuse l'isotope qui se fixe préférentiellement à son niveau ou plutôt au niveau de l'ostéoblastose réactionnelle.

3. Métastases ostéolytiques

Nous avons pu tester deux malades présentant des lésions ostéolytiques secondaires. Dans les deux cas, il s'agissait de cancer du sein opéré.

Première observation

M^me^ R..., soixante-quatre ans, opérée d'un néo du sein en 1960 (Halstaed). Un an après l'intervention, apparition de douleurs dorsales très intenses irradiant en ceinture. La radiographie du segment vertébral intéressé montrait un collapsus de la 7^e^ vertèbre dorsale. La radiothérapie locale avait entraîné une sédation intéressante des douleurs. A quelques mois de là était survenue une sciatalgie tenace dont on avait une fois encore prouvé la malignité ; d'ailleurs l'examen graphique des principales pièces squelettiques faite de principe avait décelé un foyer lytique à son début à la partie supéro-externe de la tête humérale droite.

Le bilan biologique était le suivant :

	Premier jour	*Deuxième jour*
Calcémie	101 mg/litre	99 mg/litre
Calciurie	295 mg/l/24 h	310 mg/l/24 h
Phosphorémie	35 mg/litre	42 mg/litre
Phosphaturie	697 mg/l/24 h	910 mg/l/24 h

Phosphatases alcalines = 7 Unités Bodansky.
Urée = 0,40 (hypobromite).
Glycémie = 1,10 gramme.
Vitesse de sédimentation = 1e heure 32 mm
2e heure 63 mm
Protides = 58 mg/litre.

L'état général de la malade était assez précaire. Depuis l'intervention, elle avait reçu des doses considérables d'androgènes. Depuis trois semaines elle était à la corticothérapie continue (20 mg de Cortancyl).

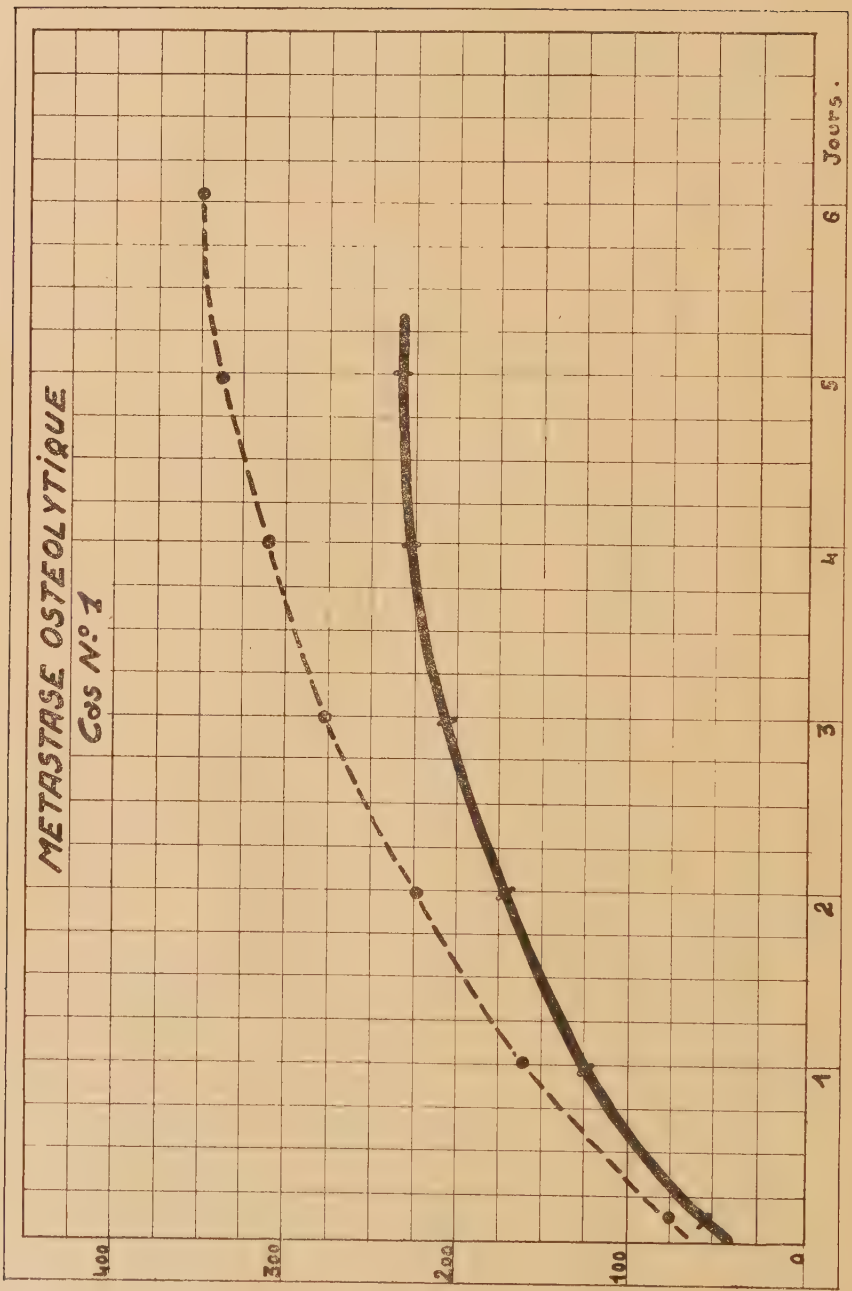
Nous avons choisi pour faire nos mesures les deux têtes humérales dont l'une, nous l'avons dit, était intéressée par un processus métastatique lytique.

Les résultats sont rapportés sur le graphique n° 5.

Deuxième observation

La deuxième observation concerne une malade dont l'intervention sur le sein gauche remontait à six ans. L'intervalle libre qui s'était écoulé avait pu faire croire à une véritable guérison, lorsque, quelques semaines avant que nous la voyions, elle avait présenté de vagues douleurs dans la région lombaire basse. Etant donnés ses antécédents, de nombreux clichés avaient été faits : le segment lombaire paraissait indemne de toute lésion : par contre, on trouvait, au-dessous de la crête iliaque droite, une image lytique de 3 à 4 centimètres de diamètre dont la biopsie permettait d'affirmer la nature maligne.

L'état général de la malade était excellent et le


METASTASE OSTEOLYTIQUE
Cas N° 1
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
Jours.

Gr. 5

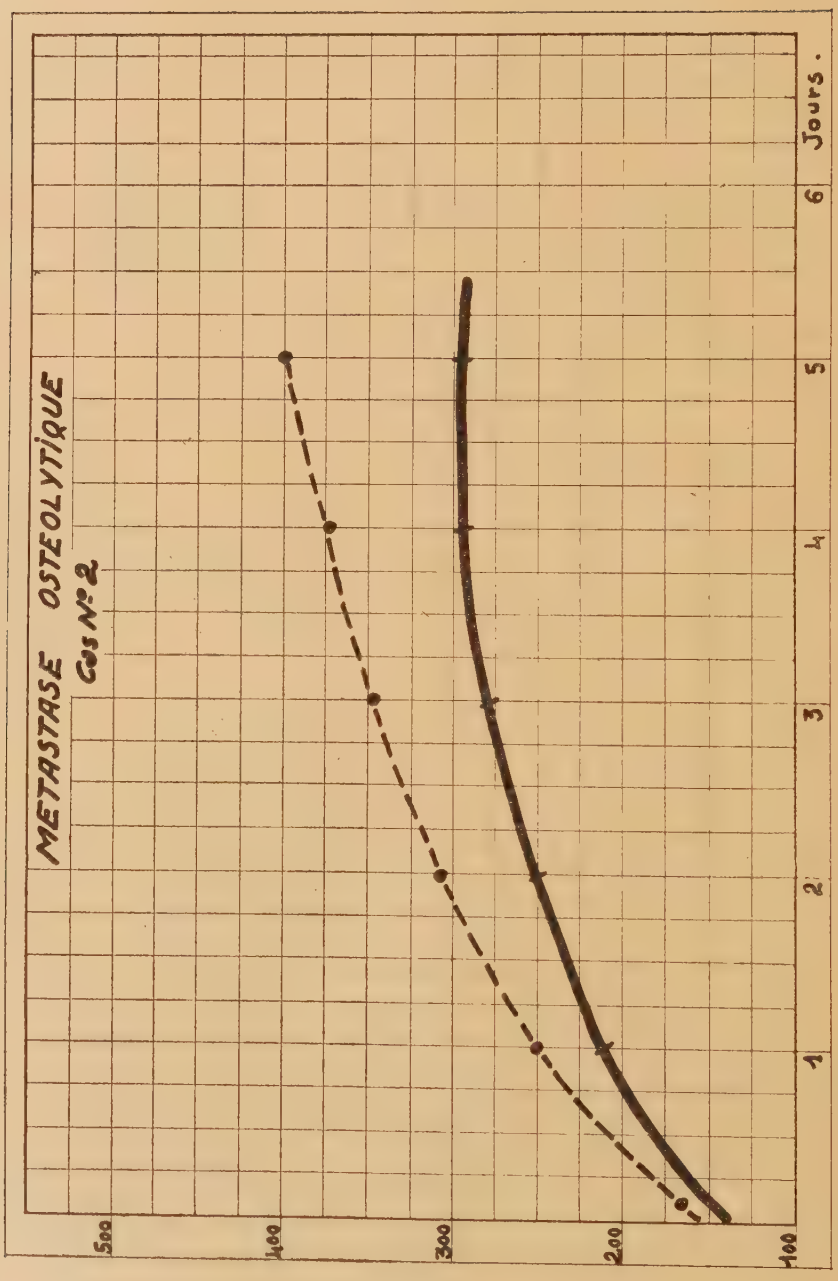
bilan biologique pratiqué à ce moment-là était le suivant :

	Premier jour	*Deuxième jour*
Calcémie	92 mg/litre	95 mg/litre
Calciurie	243 mg/l/24 h	263 mg/l/24 h
Phosphorémie	36 mg/litre	34 mg/litre
Phosphaturie	425 mg/l/24 h	512 mg/l/24 h

Phosphatases alcalines = 6 Unités Bodansky.
Urée = 0,30 gramme.
Vitesse de sédimentation = 1e heure 12 mm
2e heure 23 mm
Protides = 71 mg.

Nous avons, chez elle, pratiqué un bilan calcique en utilisant le Calcium 47. Nous avons étudié successivement les deux ailes iliaques droite et gauche : les résultats sont consignés sur le graphique n° 6.

Nous envisagerons ces deux observations en même temps car elles sont très comparables. Nous avons été évidemment surpris par le fait qu'il existait, dans les deux cas que nous avons pu étudier, une fixation du calcium radioactif plus importante au niveau de la lésion osseuse. Or, dans les deux cas, l'aspect radiographique de cette lésion était très nettement ostéolytique. On pouvait donc s'attendre à trouver une fixation plus faible de la zone pathologique. Il n'en est rien et ceci a été confirmé par les travaux récents de Guérin et de Bauer. Ces auteurs, étudiant des lyses osseuses d'origine très différente (lymphosarcome, Hodgkin, métastases thyroïdiennes), trouvent toujours au niveau de la lésion une activité métabolique augmentée. Cette fixation préférentielle du calcium dans des


METASTASE OSTEOLYTIQUE
Cas N°2
500
400
300
200
100
1
2
3
4
5
6
Jours.

Gr. 6

régions qui semblent radiologiquement vides est surprenante. Nous pensons que, pour expliquer ce phénomène, il faut s'adresser à l'histologie. Une étude récente apporte à ce point de vue-là des arguments importants. En effet, il n'y aurait pas de différence essentielle entre une lésion ostéolytique et ostéoblastique. Sur le plan histologique, on retrouve toujours de l'os en formation dans la majorité des métastases lytiques ; la quantité d'os présent dépend seulement du rapport entre la vitesse de formation et la vitesse de destruction. La seule différence est que, dans les lésions osseuses destructrices, l'os formé reste présent seulement pour un temps très court. Le fait important, que souligne la fixation du produit radioactif est qu'il s'agit d'une ostéogénèse continuelle.

D'ailleurs, alors que, au niveau de l'os sain, on obtient au cinquième jour un plateau étalé, la radioactivité ne cesse de croître dans la zone ostéolytique ; le Calcium 47, qui se trouve à l'état libre dans le sang, a tendance à se fixer comme dans une zone de riche ostéoblastose. Notons pourtant que, si la différence de radioactivité entre la pièce squelettique saine et la lésion est très nette, dès le deuxième jour, elle ne peut pourtant se comparer aux différences que nous avons trouvées dans l'étude de l'os pagétique et de la métastase ostéoblastique.

Un fait nous a paru riche d'enseignement. Lorsque nous avons exploré le squelette de la malade n° 2, nous connaissions ses antécédents lombaires. Nous avons donc très soigneusement testé les dernières vertèbres, bien que la radiographie ne montrât pas d'image suspecte. Or, en un point précis, les chiffres recueillis laissaient apparaître un pic

assez net (différence de 100 coups par minute). Nous avions à ce moment-là évoqué la possibilité d'une métastase non radiovisible ; cette hypothèse s'est malheureusement confirmée à quelque temps de là.

4. Arthrose de la hanche

Cette observation concerne un homme de cinquante-deux ans se plaignant depuis deux ans de douleurs à la marche au niveau du genou et de l'aine gauche. Une radiographie faite il y a un an montrait l'existence d'une coxarthrose à forme centrée. La dernière radio, qui datait de quelques mois, permettait de noter les progrès de la maladie : la condensation de la tête était plus importante et l'ostéophytose beaucoup plus marquée. Du point de vue fonctionnel, le malade ne semblait pas aggravé. Nous avons pratiqué un test au Calcium 47 dans le but de dépister une différence d'acrétion calcique entre les deux hanches. La droite était d'ailleurs cliniquement et radiologiquement normale.

Dans ce but, nous avons pratiqué un bilan phospho-calcique complet dont voici le résultat :

	Premier jour	*Deuxième jour*
Calcémie	95 mg/litre	93 mg/litre
Calciurie	170 mg/l/24 h	165 mg/l/24 h
Phosphorémie	38 mg/litre	42 mg/litre
Phosphaturie	653 mg/l/24 h	720 mg/l/24 h

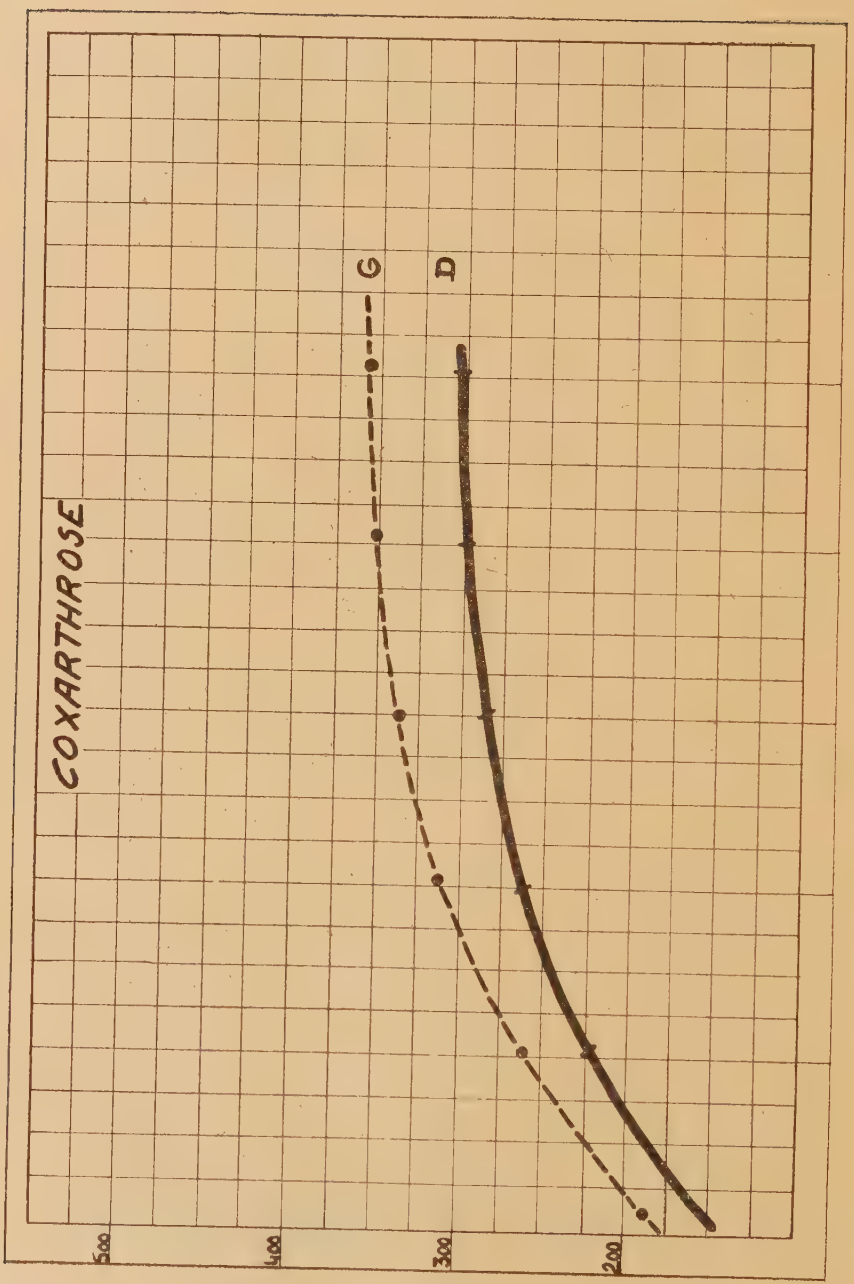
Phosphatases alcalines = 5 Unités Bodansky.
Urée = 0,45 gramme.
Vitesse de sédimentation = 1e heure 8 mm
2e heure 15 mm

Les résultats de la fixation calcique sont rapportés sur le graphique n° 7.

Nous avons été frappés par le fait qu'il existait dès les premières heures du test une différence d'acrétion des deux articulations. Cette différence a augmenté progressivement et a atteint un maximum au deuxième jour. Par la suite, les deux courbes sont devenues grossièrement parallèles et toutes deux ont atteint un plateau vers le cinquième jour.

La première question que l'on peut se poser concerne la différence quantitative entre l'acrétion calcique des deux articulations coxo-fémorales. Certes, il ne s'agit pas d'une différence très importante ; pourtant, elle est suffisamment significative puisque nous ne l'avons jamais trouvée entre deux articulations saines. Il est bien sûr mal aisé d'en fournir une explication certaine, étant donné que notre expérience se limite à un cas. Nous avons retrouvé pourtant dans la littérature un cas à peu près semblable. On peut penser que l'existence d'ossification péri-articulaire et en particulier d'ostéophytose exubérante suffit à expliquer cette fixation privilégiée.

Il nous a paru intéressant de noter en outre la morphologie identique des deux tracés, fait que nous n'avions pas enregistré jusque-là. Si l'on juge des choses à partir du troisième jour, on constate que les deux courbes sont exactement parallèles. Seul un niveau d'intensité différent les sépare. Il nous semble pouvoir donner de ce fait l'interprétation suivante : s'il existait un processus osseux quelconque en évolution, la courbe de fixation calcique au niveau de la hanche malade continuerait de croître progressivement, traduisant l'accumulation du produit radioactif dans une zone



Gr. 7

particulièrement active. C'est ce que nous avons constaté pour l'os pagétique ou pour les métastases osseuses, qu'elles soient lytiques ou blastiques. Il n'en est rien puisque, très rapidement, la courbe prend un aspect normal et se stabilise. Tout semble donc se passer comme s'il existait une quantité d'os plus importante à gauche qu'à droite, mais qualitativement semblable.

C'est bien d'ailleurs ce qui se passe au niveau de la hanche arthrosique : l'existence d'une ostéophytose importante et d'une condensation sous-chondrale représente sur le plan quantitatif un volume d'os non négligeable sur lequel vient se fixer le Calcium 47 ; ceci fait toute la différence d'une courbe à l'autre.

Cela suppose, bien entendu, un processus stabilisé, étudié en dehors de toute phase de prolifération ostéophytique active qui serait à ce moment-là un point d'appel continu pour le produit radioactif.

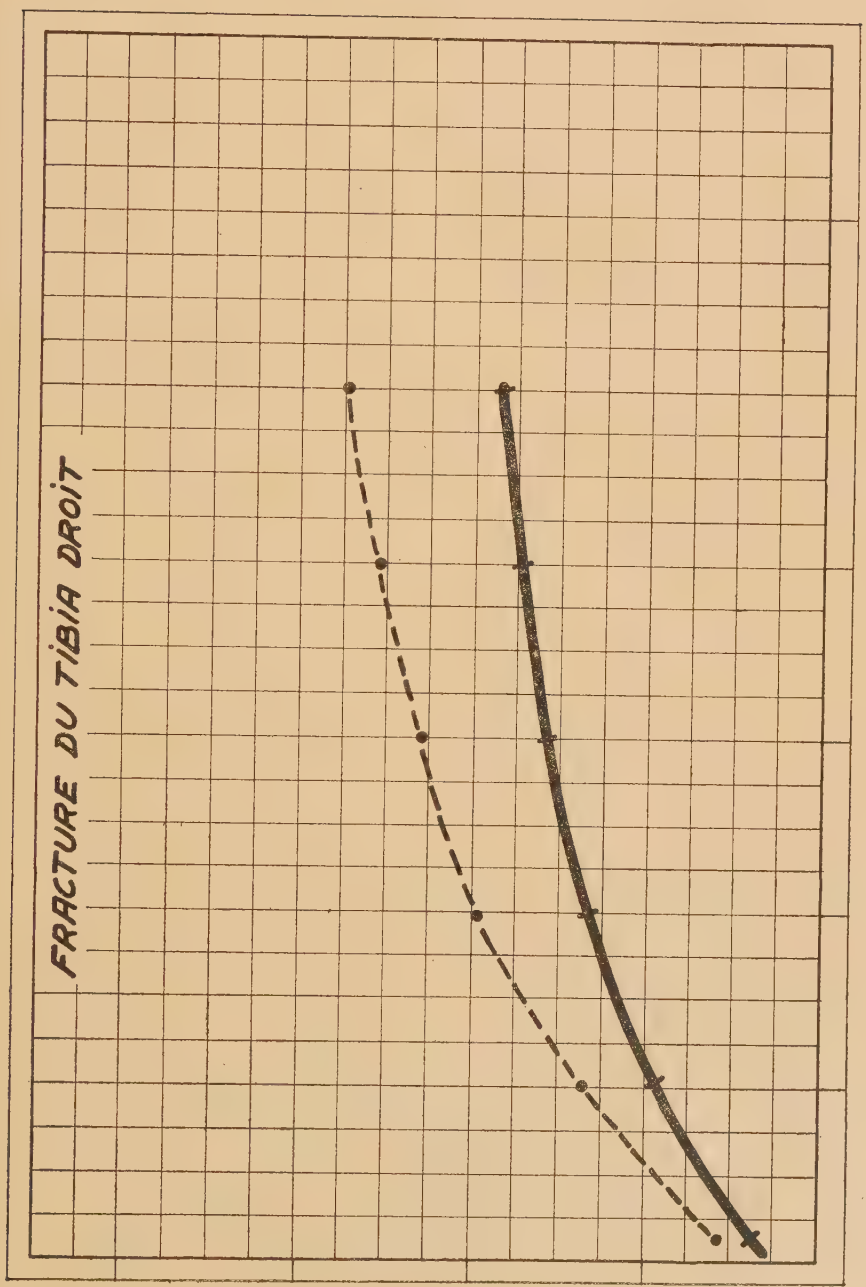
5. Fracture du tibia

La dernière exploration concerne un jeune homme de vingt-deux ans ayant présenté huit mois auparavant une fracture spiroïde de la diaphyse tibiale droite. La consolidation était très bonne et, après une période de rééducation d'un mois, il marchait tout à fait normalement. Nous n'avons pas pratiqué chez lui de bilan calcique car il n'y avait aucune raison pathologique de le faire.

Après injection de la dose habituelle de Calcium 47, nous avons fait les mesures comparatives des deux tibias au tiers moyen de la jambe. Les résultats sont rapportés sur le graphique n° 8.

L'existence d'une activité métabolique importante de la zone fracturaire quatre mois après l'accident est sans aucun doute d'un très grand intérêt. Elle montre, en effet, l'ampleur exacte des processus de réparation qui se prolongent dans le temps beaucoup plus qu'on ne pourrait s'y attendre. D'autres auteurs, et BAUER en particulier, ont retrouvé cette activité douze et même dix-huit mois après une fracture. Nous sommes d'ailleurs ici en présence d'un phénomène actif puisque l'on note l'accumulation du Calcium 47 venant du sang ; contrairement au cas précédent, les deux courbes d'activité spécifique ne sont pas parallèles.

On a voulu faire jouer un rôle à l'augmentation de la vascularisation au niveau du foyer de fracture : dans cette hypothèse, la radioactivité sanguine devrait suffire à expliquer la différence entre les deux tibias. Or il n'en est rien, et il faut bien invoquer l'existence d'une acrétion calcique intense dont l'activité se prolonge au delà de ce que nous pouvions imaginer.



Gr. 8

CONCLUSION

Il est bien entendu encore trop tôt pour juger de façon absolue de toutes les possibilités offertes par le Calcium 47. Nous avons pourtant essayé de grouper les indications qui ressortent du nombre limité de malades que nous avons pu explorer.

— Sur le plan métabolique, l'utilisation d'un isotope qui suit exactement le métabolisme du calcium permet d'aller beaucoup plus avant dans la compréhension des mécanismes complexes qui président à l'absorption et à la sécrétion endogène. Sur ce plan, le Calcium 47 entre en compétition avec le Calcium 45, mais ce dernier ne peut être utilisé couramment. Sa trop longue période (cent soixante-quatre jours) expose le patient à une irradiation totale du squelette non négligeable.

— Sur le plan des applications diagnostiques de localisation, le Calcium 47 est irremplaçable, et

nous pensons que c'est là qu'il trouve sa principale indication.

Les taux de fixation au niveau d'une pièce osseuse donnée peuvent permettre d'établir :

1. La nature bénigne ou maligne d'une ostéopathie isolée.

2. La différenciation d'une lésion condensante, le tracé obtenu étant tout différent s'il s'agit d'une maladie de Paget ou d'une métastase ostéoblastique.

Le perfectionnement des techniques doit apporter dans ce sens des progrès définitifs. Mais trois points nous ont paru dignes d'être mis en exergue :

Il s'agit tout d'abord du dépistage précoce d'une tumeur osseuse. Nous avons, chez un malade de notre série pu prévoir la survenue d'une métastase de la région lombaire plusieurs semaines avant qu'elle donne une image radiologique interprétable. Ceci peut être d'un intérêt capital, modifiant parfois complètement la décision thérapeutique, permettant dans certains cas une action radiothérapique qui aura d'autant plus de chances de réussir qu'elle aura été précoce.

Un deuxième point mérite d'être souligné. L'expérience de certains auteurs étrangers porte sur quelques tumeurs osseuses primitives. Dans ces circonstances, le marquage au Calcium 47 a toujours montré que la tumeur maligne débordait largement les limites observées sur les radiographies. Cet argument est d'une valeur non négligeable car il permet avant tout traitement de préciser l'extension réelle d'une néoplasie.

Enfin le radiothérapeute peut encore recourir au test isotopique pour apprécier l'action des ra-

diations sur le segment traité. En effet, dans le cas où l'évolution est favorable, la fixation de l'isotope diminue au niveau de la lésion irradiée.

L'ensemble de ces faits justifie pleinement l'usage du Calcium 47 en clinique humaine.

Vu :
Le Président de la thèse,
R. RUFFIÉ

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 10 mai 1963
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

AMPRINO R. (1952 *a*). Aspetti del metabolismo minerale dello scheletto analizzati con l'assorbimento dei raggi Roentgen. *Arch. Putti Chir. Organi Mov.*, 2, 173-183.

— (1952 *b*). Further experiments on the fixation in vitro of radiocalcium tc sections of bone. *Experientia* (Basel), 8, 380-382.

— (1955). Autoradiographic research on the S 35-sulphate metabolism in cartilage and bone differentiation and growth. *Acta anat.* (Basel), 24, 121-163.

AMPRINO R., BAIRATI A. (1936). Processi di ricostruzione e di riassorbimento nella sostenza compatta delle ossa dell' uomo. Ricerche su cento soggetti dalla nascita sino a tarda eta. — *Z. Zellforsch.*, 24, 439-511.

AOIKE I., ISHIGAMI H., YONEDA T. (1958). The metabolism of bone matrix during the healing process. *Peaceful Uses of Atomic Energy,* New York, United Nations, 24, 164-169.

ASLING C. W., EVANS H. M. (1956). Anterior pituitary regulation of skeletal development. *The Biochemistry and Physiology of Bone.* G. H. Bourne, Editor. New York, Academic Press Inc. (pp. 671-703).

AUBERT J. P., MILHAUD G. (1960). Méthode de mesure des voies du métabolisme calcique chez l'homme. *Biochem. biophys. Acta,* 39, 122-139.

BAUER G. C. H. (1954 *a*). Rate of bone salt formation in a healing fracture determined in rats by means of radiocalcium. *Acta orth. Scand.,* 23, 169-191.

— (1954 *b*). Long term redistribution of bone sodium studied in rats by means of Na22 radio-autography. *Acta orthop. Scand.,* 23, 192-197.

— (1960). Epidemiology of fracture in aged persons. A preliminary investigation in fracture etiology. *Clin. Orthop.*, 17, 219-225.

— Bone as a tissue, ed. by K. Rohdal, J. T. Nicholson and E. M. Brown Jr, Mac-Graw-Hill, New York (1960), 118-127.

— Radioisotopes and bone, ed. by P. Lacroix and A. M. Budy Blackwell, Oxford (1962), 95-104.

BAUER G. C. H., CARLSSON A. (1955). Metabolism of bone salt investigated by simultaneous administration of 45Ca and 32P to rats. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 37 B, 658-662.

BAUER G. C. H., CARLSSON A. (1955). Post-fracture bone salt resorption studies in rats. *Acta orthop. Scand.*, 25, 82.

BAUER G. C. H., CARLSSON A., LINDQUIST B. (1957). Evaluation of accretion, resorption, and exchange reactions in the skeleton. *K. fysiogr. Sällsk. Lund. Förh.*, 25, 1-16.

BAUER G. C. H., CARLSSON A., LINDQUIST B. (1957). Bone salt metabolisms in humans studied by means of radiocalcium. *Acta med. Scand.*, 158, 143-150.

BAUER G. C. H., CARLSSON A., LINDQUIST B. (1960). Metabolism and homeostatic function of bone. *Mineral Metabolism*, Vol. I, Part B.C.L. Comar and F. Bronner, Editors. New York, Academic Press Inc. (pp. 609-676).

BAUER G. C. H., CARLSSON A., LINDQUIST B. (1955). Some properties of the exchangeable bone calcium. *Acta phys. Scand.*, 35, 67-72.

BAUER G. C. H., CARLSSON A., LINDQUIST B. (1956). Comparative study on the metabolism of barium-140 and calcium-45 in rats. *Biochem. Journ.*, 63, 535.

BAUER G. C. H., CARLSSON A., LINDQUIST B. (1958). Use of isotopes in clinical studies os skeletal metabolism. *Radioaktive isotope in Klinik und Forschung*, Vol. III, ed. by K. Fellinger and H. Vetter, Urban und Schwarsenberg, München, 25.

BAUER G. C. H., RAY R. D. (1958). Kinetics of strontium metabolism in man. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 40 A, 171-186.

BAUER G. C. H., SCOCCIANTI P. (1961). Uptake of Sr85 in non-malignant vertebral lesions in man. *Acta orthop. Scand.*, 31, 90-102.

BAUER G. C. H., WENDEBERG B. (1959). External counting of Ca47 and Sr85 in studies of localized skeletal lesions in man. — *Journ. Bone and Joint Surg.*, 41 B, 558-580.

BÉLANGER L. F. (1954). Autoradiographic visualization of the entry and transit of Sr35 in cartilage, bone, and dentine of young rats and the effects of hyaluronidase in vitro. *Canad. Journ. Biochem.*, 32, 161-169.

— (1955). Autoradiographic visualization of Ca45 intake by normal and pathological cartilage in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol.*, New York, 88, 150-152.

BLAU M., SPENCER H., SWERNOV J., GREENBERG J., LASZLO D. (1956). Effect of intake level of the utilization and intestinal excretion of calcium in man. *Journ. Nutr.*, 61, 507-521.

BLAU M., SPENCER H., SWERNOV J., LASZLO D. (1954). Utilization and intestinal excretion of calcium in man. *Science*, 120, 1029.

BLOOM M. A., DOMM L. V., NALBANDOV A. V., BLOOM W. (1958). Medullary bone of laying chickens. *Amer Journ. Anat.*, 102, 411-453.

BLOOM W., BLOOM P. A., MACLEAN F. C. (1941). Calcification and ossification. Medullary bone changes in the reproductive cycle of female pigeons. *Anat. Rec.*, 81, 443-475.

BLUHM M., MACGREGOR J., NORDIN B. E. C. (1960). « In vitro and in vivo studies with bone-seeking isotopes », in : *Radioaktive isotope in Klinik und Forschung*, Vol. IV, ed. by K. Fellinger and R. Höfer, Urban und Schwarzenberg, München, 29.

BOHR H., SORENSEN A. H. (1950). Study of fracture healing by means of radioactive tracers. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 32 A, 567-574.

BORLE A. B., NICHOLS N., NICHOLS G. Jr (1960). Metabolic studies of bone in vitro. II. The metabolic patterns of accretion and resorption. *Journ. biol. Chem.*, 235, 1211-1214.

BOURNE G. H., Editor (1956). *The Biochemistry and Physiology of Bone.* New York, Academic Press Inc.

BRONNER F., HARRIS R. S. (1956). Absorption and metabolism of calcium in human beings, studied with calcium 45. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 64, 314-325.

BRONNER F., HARRIS R. S., MALETSKOS C. J., BENDA C. E. (1954). Studies in calcium metabolism. Effects of food phytates on Ca45 uptake in children on low-calcium breakfas's. *Journ. Nutr.*, 54, 523-542.

BRONNER F., HARRIS R. S., MALETSKOS C. J., BENDA C. E. (1956 *a*). Studies in calcium metabolism. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings. *Journ. clin. Invest.*, 35, 78-88.

BRONNER F., HARRIS R. S., MALETSKOS C. J., BENDA C. E. (1956 *b*). Studies in calcium metabolism. Effect of food phytates on calcium 45 uptake in boys on a moderate calcium breakfast. *Journ. Nutr.*, 59, 393-406.

BRONNER F., SAVILLE P. D., NICHOLAS J. A. (1961). The Ca excretion index — a new parameter for me'abolic studies utilizing Ca45. *Fed. Proc.*, 20, 292 only.

BUDY A. M. (1955). Metabolism, excretion, and retention of C 14 labelled estrone in immature mice. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 103, 435-452.

CARTTAR M. S., MACLEAN F. C., URIST M. R. (1950). The effect of the calcium and phosphorus content of the diet upon the formation and structure of bone. *Amer. Journ. Path.*, 26, 307-331.

CHIEWITZ O., HEVESY G. (1935). Radioactive indicators in the study of phosphorus metabolism in rats. *Nature*, London, 136, 754-755.

CLARK I. (1961). Agents effecting the removal of skeletal radiocalcium and radiophosphorus from intact and parathyroidectomized rats. *The Parathyroids*. R. O. Greep and R. V. Talmage, Editors. Springfield, Charles C. Thomas (pp. 183-203).

COHEN J., MALETSKOS C. J., MARSHALL J. H., WILLIAMS J. B. (1957). Radioactive calcium tracer studies in bone grafts. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 39 A, 561-577.

COMAR C. L., HANSARD S. L., HOOD S. L., PLUMLEE M. P., BARRENTINE B. F. (1951). Use of calcium-45 in biological studies. *Nucleonics*, 8, 19-31.

COMAR C. L., WASSERMAN R. H. (1956). Radioisotopes in the study of mineral metabolism. *Progressi in Nuclear Energy*, Series VI, *Biological Sciences*, Vol. I. New York, Pergamon Press (pp. 153-196).

COPP D. H. (1957). Calcium and phosphorus metabolism. *Amer. Journ. Med.*, 22, 275-285.

COREY K. R., KENNY P., GREENBERG E., PAZIANOS O. H., LAUGHLIN J. S. (1961). The use of calcium 47 in diagnostic studies of patients with bone lesions. *Amer. Journ. Roentgenol.*, 85, 955-975.

COREY K. R., KENNY P., GREENBERG E., LAUGHLIN J. S. Detection of bone metastases in scanning studies with Ca 47 and Sr 85. *Journ. Nucl. Med.* (in prss).

CRAMER C. F., SUIKER A. P., COPP D. H. (1960). Parathyroid influence on calcium and phosphorus absorption by the gut. *The Parathyroids*. R. O. Greep and R. V. Talmage, Editors, Sprinfield, Charles C. Thomas (pp. 158-166).

CRAWFORD J. D. (1951). The mecanism of phosphorus homeostasis. *Nur. Rev.*, 9, 238-239.

DALLEMAGNE M. J. (1943). Propos sur les sels osseux. *Acta physiol. pharmacol. Neerl.*, 6, 469-478.

DALLEMAGNE M. J., BAUD Ch. A., MAORGANTHALER P. W. (1959). Autoradiographies de coupes d'os compact après marquage aux isotopes in vitro. Essai d'interprétation. *Histochem.*, 1, 185-189.

DALLEMAGNE M. J., BODSON P., FABRY C. (1955). Le calcium échangeable de la substance minérale de l'os étudié à l'aide du 45 Ca. *Biochim. biophys. Acta*, 11, 394-406.

DALLEMAGNE M. J., BODSON P., UETEN J. (1958). Le calcium échangeable de la substance minérale de l'os étudié à l'aide du 45 Ca. III. Recristallisation des sels osseux. *Bull. Soc. Chim. biol.*, Paris, 40, 233-245.

DALLEMAGNE M. J., DEWITTE R., FABRY C. (1956). Le calcium échangeable de la substance minérale de l'os étudié à l'aide du 45 Ca. II. Degré et vitesse de l'échange. *Bull. Soc. Chim. biol.*, Paris, 38, 685-696.

DANCASTER C. P., JACKSON W. P. U. (1961). Studies in rickets in the Cape Peninsula. I. Cranial softening in a coloured population and its relationship th the radiological and biochemical changes of rickets. *South. Afric. Med. Journ.*, 34, 776.

DANCASTER C. P., JACKSON W. P. U. (1961). Studies in rickets in the Cape Peninsula. II. Aetiology. *South. Afric. Med. Journ.*, 35, 890.

DAWSON K. B. (1955). Calcium exchange in bone. *Biochem. Journ.*, 60, 389-391.

DOW E. C., STANBURY J. B. (1960). Strontium and calcium metabolism in metabolic bone diseases. *Journ. clin. Invest.*, 39, 885-903.

DUTHIE R. B., BARKER A. N. (1955 *a*). An autoradiographic study of mucopolysaccharide and phosphate complexes in bone growth and repair. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 37 B, 304-323.

DUTHIE R. B., BARKER A. N. (1955 *b*). The histochemistry of the pre-osseous stage of bone repair studied by autoradiography. The effect of cortisone. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 37 B, 691-711.

ELLIOTT J. R., FREEMAN S. (1956). Parathyroid function and the plasma citric acid and calcium response to nephrectomy. *Endocrinology*, 59, 191-199.

ELLIOTT J. R., TALMAGE R. V. (1958). Removal of Ca 40 and Ca 45 from bone by citrate as influenced by the parathyroids. *Endocrinology*, 62, 709-716.

ENGSTRÖM A. (1960). Ultrastructure of bone mineral. Bone as a tissue. K. Rodahl, J. T. Nicholson, and E. M. Brown Jr, Editors, New York, MacGraw-Hill Book Company Inc. (pp. 251-261).

FABRY C. (1960). Chemical composition and histological structure of bone. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 42 B, 856 only.

FISKE C. H., LOGAN M. A. (1931). Determination of calcium by alkalimetric titration ; II. Precipitation of calcium in presence of magnesium, phosphate, and sulfate, with application to analysis of urine. *Journ. Biol. Chem.*, 93, 211.

FRASER R., HARRISON M., IBBERTSON K. (1960). The rate of calcium turnover in bone. *Quart. Journ. Med.*, 29, 85.

FRASER R., HARRISON R., JONES E, (1960). Tracer studies of bone metabolism in man using stable strontium and Ca 47. *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, Vol. IV., ed. by K. Fellinger and R. Höfer, Urban und Schwarzenberg, München, 45.

FREDERICKSON J. M., HONOUR A. J., COPP D. H. (1955). Measurement of initial bone clearance of Ca 45 from blood in the rat. *Fed. Proc.*, 14, 49 only.

FROST H. M. (1960 *a*). In vivo osteocyte death. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 42 A, 144-150.

FROST H. M., VILLANUEVA A. R., ROTH H. (1960). Measurements of bone formation in a fifty-seven years old man by means of tetracyclines. *Henry Ford Hosp. Bull.*, 7, 239.

GAILLARD P. J. (1957). Parathyroid gland and bone in vitro. *Schweiz. Med. Wschr.*, 87 (Suppl. 14), 447-450.

GEISSBERGER W. (1952). Die Calzium Resorption und Retention beim Menschen nach intravenöser, oraler und rectaler Calziumverabreichung mit Bilanzen unter Anwendung von radioaktivem Calzium. *Z. f. Gesamt. Exper. Medizin,* 119, 111.

GRAN F. C. (1960). Studies on calcium and strontium 90 metabolism in rats. *Acta physiol. Scand.*, 48 (Suppl. 167), 1-109.

GREENBERG D. M. (1945). Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. VIII. Tracer experiments with radioactive calcium and strontium on the mechanism of vitamin D action in rachitic rats. *Journ. biol. Chem.*, 157, 99-104.

GREENBERG E., PAZIANOS A., COREY K. R., KENNY P., LAUGHLIN J. S., PEARSON C. H. (1961). Radioactive calcium (Ca 47) tracer studies in patients with bone lesions. *Proc. Conf. Research Radiother. Cancer,* Amer. Cancer Soc., New York, 158-172.

GREENFIELD M. A., KOONTS R. L. (1960). An universal function for computing counting performance. *Int. Journ. Appl. Rad. and Isotopes*, 8, 205.

GUERIN R. A. Ca 47 for the diagnosis of bone lesions in man.

GYNNING I., LANGELAND P., LINDBERG S., WALDESKOG B. (1961). Localization with Sr 85 of spinal metastases in mammary cancer and changes in uptake after hormone and roentgen therapy. *Prel. report. Acta Radiol.*, 55, 119.

HANSARD S. L., CROWDER H. M. (1957). The physiological behavior of calcium in the rat. *Journ. Nutrit.*, 62, 326-339.

HARRISON M., FRASER R., MULLAN B. (1961). Calcium metabolism in osteoporosis. *Lancet,* I, 1015.

HEANEY R. P., WHEDON G. D. (1958). Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. *Journ. clin. End.*, 18, 1246-1267.

HENSCHEN C. (1937 *a*). Die kristalline Struktur des Knochens in ihren Beziehungen zur Physiologie und Pathologie des Skelettes. Einführungsbeispiel in die Pathologie dse feinbaulichen Zustandes (Leptopathologie). *Schweiz. Med. Wschr.*, 18, 153-157.

— (1937 *b*). Die kristalline Struktur des Knochens in ihren Beziehungen zur Physiologie und Pathologie des Skelettes. Einführungspiel in die Pathologie des feinbaulichen Zustandes (Leptopathologie). b. Der Leptonenbau der organischen Knochenfasern. *Schweiz. Med. Wschr.*, 18, 182-185.

— (1937 *c*). Die Kristalline Struktur des Knochens in ihren Beziehungen zur Physiologie und Pathologie des Skelettes. Einführungspiel in die Pathologie des feinbaulichen Zustandes (Leptopathologie). II. Störungen des Knochenfeinbaues durch mechanischen Kristallverschleiss und chemische (Leptodyskrasische) Erkrenkung des Feinbaugefüges. *Schweiz. Med. Wosch.*, 18, 223-225.

— (1937 *d*). Die kristalline Struktur des Knochens in ihren Beziehungen zur Physiologie und Pathologie des Skelettes. Einführungsbeispiel in die Pathologie des feinbaulichen Zustandes (Leptopathologie). 2. Die Leptonenpathologie des Kallus. *Schweiz. Med. Wschr.*, 18, 223-225.

HERIPRET G. Osteoarthrosis of the hip studied in man by external counting of Ca 47 and Sr 85 (in preparation).

HOWARD J. E. (1957). Calcium metabolism, bones and calcium homeostasis. A review of certain current concepts. *Journ. clin. Endocr.*, 17, 1105-1123.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Publication 2, Report of Commitee II on Permissible Dose for Internal Radiation, Pergamon Press, New York (1959).

IRVING J. T. (1957). *Calcium Metabolism.* New York, John Wiley and Sons, Inc.

JACKSON W. P. U., DONCASTER C. (1959). A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathie hypercalciuria, and that produced by vitamin D. A new suggestion regarding calcium metabolism. *Journ. clin. Endocr.*, 19, 658-681.

JONES J. H. (1934). The influence of the removal of the parathyroid glands on the development of rickets in rats. *Journ. biol. Chem.*, 106, 701-705.

JOWSEY J. (1960). Age changes in human bone. *Clin. Orthop.*, 17, 210-218.

LACHMAN E. (1960). Osteoporosis. *Amer. Journ. Roentgenol.*, 74, 712.

LACROIX P. (1951). *The Organization of Bones*. Philadelphia, The Blakiston Company.

— (1954). Radiocalcium and radiosulphur in the study of bone metabolism at the histological level. *Proc. Second Radioisotope Conf.*, Oxford, Vol. I. London, Butterworth Scientific Publications (pp. 134-137).

— (1956). The histological remodelling of adult bone. An autoradiographic study. *Ciba Found. Symp. Bone Structure and Metabolism*. G. E. W. Wolstenholme and C. M. O'Connor, Editors, Boston, Little, Brown and Company (pp. 36-46).

— (1960). Ca 45 autoradiography in the study of bone tissue. Bone as a tissue. K. Rodahl, J. T. Nicholson, and E. M. Brown Jr, Editors. New York, MacGraw-Hill Book Company (pp. 262-285).

— (1961). Bone and cartilage. The Cell. Biochemistry, Physiology, Morphology. J. Brachet and A. E. Mirsky, Editors, New York, Academic Press Inc. (pp. 219-266).

LACROIX P., PONLOT R., DHEM A. (1958). Recalcification in vitro de l'os compact décalcifié. *Experentia* (Basel), 14, 396-397.

LAMERTON L. F. (1960). Radioisotopes in the skeleton : Considerations of radiation dosage in relation to bone damage. Radioiosotopes in the Biosphere. R. S. Caldecott and L. A. Snyder, Editors. Minneapolis, University of Minnesota (pp. 382-400).

LAUGHLIN J. S., BEATTIE J. W., COREY K. R., ISAACSON A., KENNY P. (1960). Total body scanner for high energy gamma rays. *Radiology*, 74, 108.

LEBLOND C. P., LACROIX P., PONLOT R., DHEM A. (1959). Les stades initiaux de l'ostéogénèse. Nouvelles données histochimiques et autoradiographiques. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 24, 421-443.

L'HEUREUX M. V., ROTH G. J. (1953). Influence of parathyroid extract on citric acid of the serum. *Proc. Soc. exp. Biol.*, New York, 84, 7-9.

LINDQUIST B., BUDY A. M., MACCLEAN F. C., HOWARD J. L. (1960). Skeletal metabolism in estrogen-treated rats studied by means of Ca 45. *Endocrinology*, 66, 100-111.

LISCO H. (1956). Bone as a critical organ for the deposition of radioactive materials. *Ciba Found. Symp. Bone Structure and Metabolism*. G. E. W. Wolstenholme and C. M.

O'Connor, Editors. Boston, Little, Brown and Company (pp. 272-283).

LÖE H. (1959). Bone Tissue formation. A morphological and histochemical study. *Acta odont. Scand.*, 17 (Suppl. 27), 311-427).

LOEVINGER R., BERMAN M. (1951). Efficiency criteria in radioactivity counting. *Nucleonics*, 2, 26.

MACPHERSON S., OWEN M., WAUGHAN J. (1960). The relation of radiation damage to radiation dose from strontium 90. *Journ. Bone and Joint Surg.*, 42 B, 395 only.

MALETSKOS C. J. (1954). The Dynamics of Calcium Metabolism. Thesis Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.

MARSHALL J. H. (1960). Microscopic metabolism of calcium in bone. Bone as a Tissue. K. Rodall, J. T. Nicholson, E. M. Brown Jr, Editors. New York, MacGraw-Hill Book Company, Inc. (pp. 144-155).

MARSHALL J. H., JOWSEY J., ROWLAND R. E. (1959). Microscopic metabolism of calcium in bone. IV. Ca 45 deposition and growth rate in canine osteons. *Radiat. Res.*, 10, 243-257.

MARSHALL J. H., ROWLAND R. E., JOWSEY J. (1959 *a*). Microscopic metabolism of calcium in bone. II. Quantitative autoradiography. *Radiat. Res.*, 10, 213-233.

MARSHALL J. H., ROWLAND R. E., JOWSEY J. (1959 *b*). Microscopic metabolism of calcium in bone. V. The paradox of diffuse activity and long-terme exchange. *Radiat. Res.*, 10, 258-270.

MARSHALL J. H., WHITE V. K., COHEN J. (1959). Microscopic metabolism of calcium in bone. I. Three-dimensional deposition of Ca 45 in canine osteons. *Radiat. Res.*, 10, 197-212.

MACLEAN F. C. (1957). The parathyroid hormone and bone. *Clin. Orth.*, 9, 45-60.

— (1958). The ultrastructure and function of bone. *Science*, 127, 451-456.

MACLEAN C. D., BLOOM W. (1940). Calcification and ossification. Calcification in normal growing bone. *Anat. Rec.*, 78, 333-359.

MACLEAN F. C., URIST M. R. (1955). Bone. An Introduction to the Physiology of Skeletal Tissue. First edition. Chicago, University of Chicago Press.

MAY H. A., MARINELLI L. D. (1960). Factors affecting the ultimate detection sensitivity of gamma scintillation spectrometry. ANL 6199 Argonne National Laboratory.

MIGICOVSKY B. B., EMSLIE A. R. G. (1949). Interaction of calcium, phosphorus and vitamin D. III. Study of mode of action of vitamin D using Ca 45. *Arch. Biochem.*, 20, 325-330.

MIGICOVSKY B. B., JAMIESON J. W. S. (1955). Calcium absorption and vitamin D. *Canad. Journ. Biochem.*, 33, 202-208.

MIGICOVSKY B. B., NIELSON A. M. (1951). Calcium absorption and vitamin D in the chick. *Arch. Biochem.*, 34, 105-111.

MILCH R. A., CHANGUS B. W. (1956). Response of bone to tumor invasion. *Cancer*, 9, 340.

MILHAUD G., AUBERT J. P. (1958). Etude des voies générales du métabolisme calcique chez l'homme. *Radioisotopes in Scientific Research*, Vol. IV. R. C. Extermann, Editor. New York, Pergamon Press (pp. 120-124).

MILHAUD G., AUBERT J. P., BOURICHON J. Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45. I. L'absorption du calcium au cours de la digestion. *Pathologie et Biologie*, 9, 1761-1768.

MILHAUD G., REMAGEN W., GOMES DE MATOS A., AUBERT J. P. (1960). Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide du Ca 45. II. Action de la cortisone. *Rev. franç. Et. Clin. et Biol.*, 4, 354.

MILLER C. E. (1958). Low intensity spectrometry of the gamma radiation emitted by human beings. *Proc. second* in *Int. Conf. P.U.A.E.*, 23, 113 ; or MAY H. H. and MARINELLI L. D. Sodium iodide systems : optimum crystal dimensions and origin of beackground. Whole-Body Counting, International Atomic Energy Agency, Vienna, 15.

MINDER W., GORDONOFF R. (1953). Modellversuche über den Calciumeinbaü im Knochen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 83, 825-828.

NEUMAN W. F., NEUMAN M. W. (1958). The Chemical Dynamics of Bone Mineral. Chicago, University of Chicago Press.

NICHOLS G. Jr, NICHOLS N., BORLE A. B. (1960). Differences between accretion and resorption in bone cell metabolism. *Fed. Proc.*, 19, 250 only.

NICOLAYSEN R., EEG-LARSEN N. (1956). The mode of action of vitamin D. *Ciba Fond. Symp. Bone Structure and Metabolism.* G. E. W. Wolstenholme and C. M. O'Connor. Editors. Boston, Little Brown and Company (pp. 175-186).

NICOLAYSEN R., EEG-LARSEN N., MALM O. J. (1953). Physiology of calcium metabolism. *Physiol. Rev.,* 33, 424-444.

NICOLAYSEN R., JANSEN J. (1959). Vitamin D and bone formation in rats. *Acta Pediat.* (Upsala), 23, 405-433.

NORDIN B. E. C. (1959). Investigation of bone metabolism with Ca 45; a preliminary report. *Proc. Roy. Soc. Med.,* 52, 351.

— (1959). Some observations on calcium and phosphorus metabolism. *Surgo 20,* Martinmas.

— (1961). The effects of malabsorption upon calcium metabolism. *Proc. Roy. Soc. Med.,* 54, 497.

— The pathogenesis of Osteoporosis. *Lancet,* I, 1011.

NORDIN B. E. C., BLUHM M., MACGREGOR J. (1960). In vitro and in vivo studies with bone-seeking isotopes. *Proc. of CIOMS Symp. on Bone-Seeking Isotopes,* Princeton (Blackwell's).

OWEN E. C. (1952). Bone as a mineral reserve. *Brit. Journ. Nutr.,* 6, 415-423.

PATRICK H., SCHWEITZER G. K. (1955). A chick vitamin D assay method using radioactive calcium (Ca 45). *Poult Sci.,* 34, 832-835.

PETERS J. P., VEN SLYKE D. D. (1932). Quantitative clinical chemistry, Vol. II., Williams and Wilkins, Baltimore.

PONLOT R. (1960). Le radiocalcium dans l'étude des os. Thèse, Université de Louvain, Bruxelles, Arscia.

RICH C., ENSINCK J., FELLOWS H. (1961). Use of continuous infusions of Ca 45 and Sr 85 to study skeletal function. *Journ. Clin. Endocrinol. and Metab.,* 21, 611.

RICHELLE L. (1959). Le calcium échangeable de la substance minérale de l'os étudiée à l'aide du Ca 45. V. Note concernant les facteurs déterminant la mise en solution colloïdale d'une fraction de la phase solide. *Bull. Soc. Chim. biol.,* Paris, 41, 555-562.

— (1960 *a*). Nouvelles expériences sur le calcium échangeable de la substance minérale de l'os et de la dentine. *Arch. int. Physiol.,* 68, 228 only.

— (1960 *b*). Le calcium échangeable de la substance minérale de l'os étudiée à l'aide du 45 Ca. VI. Pourcentage

the production of calcium citrate urinary calculi. *Metabolism,* 4, 519-530.

SCHACHTER D., DOWDLE E. B., SCHENKER H. (1960 *a*). Active transport of calcium by the small intestine of the rat. *Amer. Journ. Physiol.,* 198, 263-268.

SCHACHTER D., ROSEN S. M. (1959). Active transport of Ca 45 by the small intestine and its dependance on vitamin D. *Amer. Journ. Physiol.,* 196, 357-362.

SCHORR S., AVIAD I., LAUFER A. (1959). Vital staining with alizarin in clinical malignant conditions of bone. *Radio-*d'échange apparent et remaniements en milieux aqueux et alcoolique. *Bull. Soc. Chim. biol.,* Paris, 42, 1125-1138.

RICHELLE L., DALLEMAGNE M. J. (1958). Le calcium échangeable de la substance minérale de l'os étudiée à l'aide du 45 Ca. IV. Etude critique des conditions expérimentales. *Bull. Soc. Chim. biol.,* Paris, 40, 1133-1151.

ROBINSON R. A. (1952). An electron-microscopic study of the crystalline inorganic component of bone and its relationship to the organic matrix. *Journ. Bone and Joint Surg.,* 40 A, 1439-1440.

SAGER R. H., SPARGO B. (1955). The effects of a low phosphorus ration on calcium metabolism in the rat with *logy.,* 73, 410.

SISSONS H. A., JOWSEY J., STEWART L. (1961 *a*). Quantitative microradiography of bone tissue. X-ray Microscopy and X-ray Microanalysis. A. Engström, V. E. Cosslett and H. H. Pattee Jr, Editors. Elsevier Publishing Company (pp. 199-205).

SISSONS H. A., JOWSEY J., STEWART L. (1961 *b*). The microradiography appearance of normal bone tissue at various ages. X-ray Microscopy and X-ray Microanalysis. A. Engström, V. E. Cosslett and H. H. Pattee Jr, Editors. Elsevier Publishing Company (pp. 206-215).

SLACK H. G. B. (1954). Metabolism of limb atrophy in rat. *Clin. Sci.,* 13, 155.

SOGNNAES R. F., SHAW J. H., BOGOROCH R. (1955). Radiotracer studies on bone, cementum, dentin and enamel of rhesus monkeys. *Amer. Journ. Physiol.,* 180, 408-420.

TALMAGE R. V., ELLIOTT J. R. (1956). Changes in extracellular fluid levels of calcium, phosphate and citrate ions in nephrectomized rats following parathyroidectomy. *Endocrinology,* 59, 27-33.

TALMAGE R. V., ELLIOTT J. R. (1958 *a*). Removal of calcium from bone as influenced by the parathyroids. *Endocrinology,* 62, 717-722.

TALMAGE R. V., TOFT R. J., DAVIS R. (1960). Parathyroid activity in nephrectomized rats. *Texas Rep. Biol. Med.,* 18, 298-308.

TOFT R. J., TALMAGE R. V. (1960). Quantitative relationship of osteoclasts to parathyroid function. *Proc. Soc. Exp. Biol.,* New York, 103, 611-613.

URIST M. R. (1942). Calcification and ossification. III. The rôle of local transfer of bone salt in the calcification of the fracture callus. *Journ. Bone and Joint Surg.,* 24, 248-254.

— (1959). The effects of calcium deprivation upon the blood, adrenal cortex, overy, and skeleton in domestic fowl. *Recent Prog. Hormone Res.,* 15, 455-481.

URIST M. R., BUDY A. M., MACLEAN F. C. (1948). Species differences in the reaction of the mammalian skeleton to estrogens. *Proc. Soc. Exp. Biol.,* New York, 68, 324-326.

URIST M. R., BUDY A. M., MACLEAN F. C. (1950). Endostaelbone formation in estrogen-treated mice. *Journ. Bone and Joint Surg.,* 32 A, 143-162.

URIST M. R., MACDONALD U. S., JOWSEY J. (1958). The function of the donor tissue in experimental operations with radioactive bone grafts. *Ann. Surg.,* 147, 129-145.

U.S.A.E.C. Handbook NAS-NS 3010.

VAES G., NICHOLS G. Jr (1961). Citrate metabolism and bone mineral solubility. Estradiol and parathormone effets. *Fed. Proc.,* 20, 76 only.

VEALL N., VETTER H. (1958). Radioisotope Techniques in Clinical Research and Diagnosis, Butterworth, London.

WENDEBERG B. (1961). Mineral metabolism of fractures of the tibia in man studies with external counting of Sr 85. *Acta Orthop. Scand.,* Suppl. 51.

— (1962). Bone salt accretion and exchangeable calcium spaces in man measured with Ca 47 and Sr 85. I. Methods of Calculation.

Dépôt légal 2e trim. 63, Aa, 406.

Imp. Toulousaine (Vve LION), 16, rue Lakanal — TOULOUSE